



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학박사 학위논문

젊은 성인에서 수면의 질과
뇌 기능적 네트워크의 연관 관계

**Relationship between Sleep Quality
and Brain Functional Network
in Young Adults**

2014 년 2 월

서울대학교 자연과학대학원

협동과정 뇌과학 전공

정 현 석

A thesis of the Doctor's degree

**Relationship between Sleep Quality
and Brain Functional Network
in Young Adults**

Feb, 2014

**Interdisciplinary Program in Neuroscience
College of Natural Sciences
Seoul National University
Hyeonseok Jeong**

초 록

서론: 수면의 질 저하는 일반 인구에서도 흔하게 나타나며, 인지 기능, 정서 기능을 저하시킬 수 있다. 그러나 수면의 질과 연관된 뇌의 변화는 잘 알려지지 않았으며, 관련한 뇌영상 연구도 그 수가 적고 대부분 불면증 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 정상인에서 뇌 기능적 네트워크의 특성과 수면의 질의 관계를 규명하고자 하였다.

방법: 수면 장애가 없는 건강한 정상인 104 명을 대상으로 휴지기 기능적 자기공명영상을 촬영하였고, 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)로 수면의 질을 평가하였다. 그래프 이론에 기반하여 수면과 밀접하게 관련된 것으로 알려진 전두엽, 측두엽, 변연계, 섬엽으로 구성된 뇌 네트워크를 구축하고, 위상학적 파라미터들을 산출하였다. 위상학적 파라미터들과 수면의 질 사이의 상관 관계를 분석하였다.

결과: 네트워크 전역의 평균 차수와 PSQI 수면의 질 점수가 음의 상관관계를 나타냈다(표준화 회귀계수 = -0.198, $p = 0.014$). PSQI 수면의 질 점수에 대하여, 양쪽 중심옆소엽에서 꼭짓점의 차수와

PSQI 수면의 질 점수 사이에 양의 상관 관계가 나타났다(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.272, $p = 0.004$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.238, $p = 0.011$). PSQI 총점에 대하여, 전두엽에 해당하는 오른쪽 상전두회피 배외측 부분(표준화 회귀계수 = 0.232, $p = 0.015$), 오른쪽 보조운동영역(표준화 회귀계수 = 0.220, $p = 0.024$), 양쪽 중심엽소엽(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.298, $p = 0.002$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.309, $p = 0.001$) 꼭짓점에서 차수와 PSQI 총점 사이에 유의미한 양의 상관 관계가 나타났다. 변연계에 해당하는 양쪽 해마(왼쪽 표준화 회귀계수 = -0.200, $p = 0.039$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = -0.202, $p = 0.035$)와 왼쪽 편도체(표준화 회귀계수 = -0.232, $p = 0.013$)에서는 PSQI 총점과 차수 사이에 음의 상관 관계가 나타났다.

결론: 수면의 질이 낮은 경우 네트워크 전역의 기능적 연결성도 낮았다. 또한 수면의 질이 낮은 경우 전두엽에 포함되는 상전두회피 배외측 부분, 보조운동영역, 중심엽소엽의 기능적 연결성은 높은 반면, 변연계에 해당하는 편도체와 해마의 기능적 연결성은 낮았다. 본 연구 결과는 수면의 질이 낮은 경우 전두엽 영역의 연결성은 증가하는 반면 변연계 영역의 연결성은 감소함을 시사하는 것이다.

주요어: 수면, 기능적 자기공명영상, 그래프 이론, 뇌 기능적
네트워크, 기능적 연결성

학번: 2010-20398

목 차

초록	1
목차	4
표 및 그림 목록	5
서론	6
연구 방법	30
결과	45
고찰	69
참고문헌	81
영문 초록	100

표 및 그림 목록

Table 1. Summary of Structural Neuroimaging Studies -----	14
Table 2. Summary of Functional Neuroimaging Studies -----	15
Table 3. Summary of Chemical Neuroimaging Studies -----	18
Table 4. Descriptions of Small-world Network Metrics Investigated in the Present Study -----	27
Table 5. Regions of Interest Included in the Present Study -----	39
Table 6. Characteristics of Participants -----	46
Table 7. Association among Global Parameters and Pittsburgh Sleep Quality Index Scores -----	56
Table 8. Association among Nodal Degrees and Pittsburgh Sleep Quality Index Scores -----	58
Table 9. Results from Sensitivity Analyses -----	65
Figure 1. Mean Correlation Matrix -----	49
Figure 2. Graphic Presentation of the Functional Brain Network	51
Figure 3. Small-worldness of the Functional Brain Network -----	53
Figure 4. Global and Local Efficiency of the Brain Network -----	54
Figure 5. Scatter Plots Showing Association Patterns of Nodal Degree and Pittsburgh Sleep Quality Index Global Score -----	59

서론

1. 수면의 질의 의의

수면의 질은 임상적 증상으로서 또는 삶의 질에 영향을 미치는 핵심적인 요인으로서 중요한 의미를 갖는다. 불면증이 없는 건강한 사람 중에서도 일시적인 수면 장애 증상으로 어려움을 겪는 경우가 흔하다. 역학 연구에 따르면 일반 인구 중 1/3 이상에서 적어도 한두 가지 이상의 수면 장애 증상을 겪는다고 한다(Klink, et al., 1992, Ohayon, 2001).

수면의 질은 여러 인지 기능에도 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 불면증 환자를 대상으로 한 메타분석에 따르면 특히 전전두엽(prefrontal cortex)의 기능과 연관된 작업 기억(working memory), 일화적 기억(episodic memory), 문제 해결(problem solving) 등의 실행 기능(executive function) 등이 떨어지는 것으로 보고되었다(Fortier-Brochu, et al., 2012). 수면의 질이 저하되면 정서 기능에도 부정적인 영향을 미치고(Goel, et al., 2009, Tempesta, et al., 2010, Williams, et al., 2013), 기분장애(Baglioni, et al., 2011)와 불안장애(Johnson, et al., 2006) 위험이 증가된다. 수면의 질 저하는

직무에서 업무 효율을 떨어뜨리고 사고나 부상의 위험을 높이기도 한다(Akerstedt, et al., 2002).

그러나 불면증 환자 및 정상인에서 수면의 질 저하의 신경과학적 기전에 대해서는 아직 많은 부분이 미제로 남아있다. 현재 유력한 이론은 과활성화 이론(hyperarousal theory)인데, 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis)의 과활성화가 불면 증상으로 이어진다고 설명한다(Bonnet and Arand, 2010). 그러나 불면증 환자 및 정상인에서의 수면의 질 변이의 신경과학적 기전과 관련해서는, 단순히 시상하부-뇌하수체-부신 축의 과활성화 만으로는 설명되지 않는 부분이 많아(Edinger and Means, 2005) 뇌영상을 이용한 뇌 구조적, 기능적, 생화학적 연구 등이 다양하게 수행되어 왔으며, 이에 대하여 다음에 정리하였다.

2. 수면에 대한 선행 뇌영상 연구

(1) 구조적 뇌영상 연구

불면증 환자를 대상으로 한 연구와 정상인을 대상으로 한 수면 박탈 연구 등에서 뇌영상의 구조적, 기능적, 생화학적 이상 소견이 꾸준히 보고되고 있다. 구조적 뇌영상 연구(표 1)에서는 주로 해마(hippocampus)와 전두엽(frontal lobe)에 대하여 많은 연구가 이루어져 왔다. Riemann 등의 연구에서는 불면증 환자에서 양쪽 해마의 부피가 정상인에 비해 감소한 것이 보고되었다(Riemann, et al., 2007). 또한 어린이와 청소년에서 수면 시간과 해마의 부피 사이에 양의 상관관계가 보고되기도 하였다(Taki, et al., 2012). 그러나 불면증 환자에서 해마 부피에 변화가 없었다는 보고도 있어 연구 결과가 엇갈리고 있다(Noh, et al., 2012, Winkelmann, et al., 2010, Altena, et al., 2010, Spiegelhalder, et al., 2013). 전대상회(anterior cingulate)에 대한 연구 결과도 상반되고 있다. Winkelmann 등의 연구에서는 불면증 환자에서 전대상회 피질의 부피 증가가 보고되었으나(Winkelmann, et al., 2013), 다른 연구에서는 이 같은 결과가 재현되지 않았다(Altena, et al., 2010, Spiegelhalder, et al., 2013). 전두엽의 구조적 변화는 비교적 일관되게 보고되고 있다. Altena 등의 연구에서는 불면증 환자의 왼쪽 안와전두피질(orbitofrontal cortex)의 회백질(gray matter) 밀도가

감소한 것으로 보고되었다(Altena, et al., 2010). Winkelman 등의 연구에서도 불면증 환자에서 오른쪽 하전두회(inferior frontal gyrus)에서 밀도 감소가 보고되었다(Winkelman, et al., 2013). 또한 정상인 중 이른 아침 일찍 깨는 증상을 호소하는 경우에도 왼쪽 안와전두피질의 회백질 밀도가 감소한 것으로 보고되었다(Stoffers, et al., 2012). 정상인 중 주간 졸림을 호소하는 경우에도 왼쪽 직회(gyrus rectus)와 내측전전두엽피질(medial prefrontal cortex)의 회백질 밀도가 감소하였다(Killgore, et al., 2012). 한편 정상인에서 필요량 이상으로 수면을 보충한 경우 왼쪽 내측전전두엽피질과 오른쪽 안와전두피질의 회백질 밀도가 증가했다는 보고도 있다(Weber, et al., 2013).

이상의 연구들은 해마와 전전두엽의 구조적 변이가 불면 및 수면의 질 저하와 밀접한 관계가 있다는 측면은 시사하고 있으나, 해마와 전전두엽의 이러한 구조적 변이가 어떻게 생기게 된 것인지에 대한 추론을 위한 단서는 제공해 주고 있지 못한다. 이에 대한 단서는 이후 살펴 볼 기능적 뇌영상 연구 및 화학적 뇌영상 연구에서 일부 발견할 수 있으나, 아직 전반적으로 불면에 대한 뇌영상 연구는 초보적인 수준에 머물고 있다(Spiegelhalder, et al., 2013).

(2) 기능적 뇌영상 연구

기능적 뇌영상을 이용한 연구(표 2) 중 Altena 등의 연구에서는 불면증 환자의 경우 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 작업 수행 중 내측 및 하부 전전두엽피질에서 활성도가 감소하였는데, 치료가 끝난 후에는 활성도가 정상화되었다(Altena, et al., 2008). Drummond의 연구에서도 불면증 환자의 작업 기억과 연관된 전두엽 부위의 활성도의 감소가 나타났다(Drummond, et al., 2013). 양전자단층촬영(positron emission tomography)을 이용한 연구에서는 불면증 환자의 대사가 증가한 것으로 나타나 기능적 뇌영상 연구들과 일치하는 결과이었다(Nofzinger, et al., 2006, Nofzinger, et al., 2004).

불면을 만성적으로 경험하는 불면증 환자에서 전전두엽의 활성도 및 부피가 함께 감소하는 현상은 McEwen 등의 생체적응 과부하(allostatic overload) 가설로 일부 설명될 수 있다(McEwen and Wingfield, 2003). 이 가설에 따르면 불면증으로 인해 전두엽 부위에 가해지는 부하가 초기에는 반응적으로 일어나는 활성도의 증가 및 뇌 가소성으로 인한 부피의 증가 등으로 소화가 되지만, 이러한 부하가 반복적으로 주어질 경우 결국 이 부하를 견디지 못하고 과사용 위축(overuse atrophy)이 일어나게 된다(McEwen and

Wingfield, 2003). 이렇게 과사용 위축이 일어나게 되면 결국 활성화될 수 있는 전체 세포의 수도 감소하기 때문에 활성화도도 감소 된다는 것이다(McEwen and Wingfield, 2003).

이렇게 반복적인 부하가 주어지지 않는 정상인에서는, 수면이 일시적으로 박탈된 경우 '디폴트 모드 네트워크(default mode network)'라고 불리어지는 뇌의 네트워크에서 활성화와 연결성의 변화가 보고되었다(Gujar, et al., 2010, De Havas, et al., 2012). 불면증 환자나 정상인에서 수면이 박탈 또는 제한된 경우 피질하구조물 중에서 특히 편도체(amygdala)에서의 활성화와 연결성의 변화가 일관되게 보고되었다(Huang, et al., 2012, Killgore, 2013b, Motomura, et al., 2013, Prather, et al., 2013). 편도체는 표정 자극(facial expression stimuli) 등 외부 자극이 주어질 때에는 과활성화를 보였으며, 편도체가 top-down control 을 받는 전전두엽 등의 다른 피질 부위와의 연결성은 저하되는 양상을 보였다. 그밖에 정상인에서 수면이 박탈된 경우 지역 균질성(regional homogeneity)의 변화, 시각 피질과 다른 감각 피질 사이의 연결성 변화 등이 보고되었다(Dai, et al., 2012, Killgore, et al., 2013a). 이러한 연구들은 전반적으로 피질 사이의 연결성은 증가되는 양상을 보고하였다(Killgore, et al., 2013a, Killgore, et al., 2012).

비록 그 수가 많지 않고, 연구 대상이 된 뇌 부위가 제한적이지만(Drummond, et al., 2004), 현재까지 정상인에서 수행된

기능적 뇌영상 연구를 종합해 보면, 정상인에서 수면의 질이 저하되었을 경우 피질 간의 연결성이 증가되는 현상 또한 생체적응 부하에 대한 일시적인 뇌의 보상적 반응(compensatory reaction)으로 해석될 수 있다. 비록 이에 대한 실험적 근거는 미비하나 정상인에서 수면의 질이 저하되었을 경우 편도체의 연결성이 상대적으로 감소되는 경향은(Motomura, et al., 2013) 제한된 뇌 에너지의 선택적 집중으로 인한 이차적인 결과로도 해석될 수 있다.

(3) 생화학적 뇌영상 연구

수면에 대한 자기공명분광영상(magnetic resonance spectroscopy)을 이용한 연구(표 3)는 억제성 신경전달 물질인 γ -aminobutyric acid(GABA)에 초점이 맞추어져 왔다. 초기 연구에서는 정상인에서 24 시간 수면 박탈 후 뇌교(pons)에서 GABA의 농도가 증가했다는 보고가 있었다(Murck, et al., 2002). 이후 피질에서의 GABA 농도에 대한 연구들에서는 GABA 농도가 감소한 것이 보고되었다.

Winkelman 등의 연구에서는(Winkelman, et al., 2008) 정상군에 비해 불면증 환자군에서 GABA 농도가 30% 가까이 감소한 것으로 나타났다. 또한 Plante 등의 연구에서도(Plante, et al., 2012a) GABA 농도가 후두엽에서는 약 30%, 전대상회에서는 약 20% 가량 감소한 것으로 나타났다. 주간 근무자에 비해 교대 근무자의 전두엽에서

크레아틴(creatine)에 대한 GABA 의 비율이 감소했다는 보고도 있었다(Kakeda, et al., 2011). 비록 불면증 환자의 후두엽에서 GABA 농도가 증가했다는 보고도 있었으나(Morgan, et al., 2012), 참여자 특성, 연구 방법론 측면의 차이에서 연구 결과의 불일치가 비롯된 것으로 해석된다(Plante, et al., 2012b). 정상인을 대상으로 한 수면 박탈 연구에서는 신경 세포의 손실 또는 기능 이상을 시사하는 물에 대한 N-acetyl aspartate 비율의 감소 소견이 관찰되었으며, 세포막의 대사 감소를 시사하는 물에 대한 choline 비율의 감소 소견이 관찰되었다(Urrila, et al., 2006). 정상인에서 수면 장애 증상이 해마 교세포의 이상과 연관 있음을 시사하는 연구 결과도 있다(Cross, et al., 2013). Harper 등의 연구에서는 불면증 환자의 회백질에서 phosphocreatine 농도가 감소하였는데, 이는 불면으로 인한 보상 반응으로 인해 회백질에서 에너지 요구량이 증가되었다는 가설에 대한 지지를 시사하는 것이다(Harper, et al., 2013).

Table 1. Summary of Structural Neuroimaging Studies

Authors (Year)	Subjects	N	Results
Riemann et al (2007)	Insomnia Healthy	8 8	Reduced hippocampal volumes bilaterally
Altena et al (2010)	Insomnia Healthy	24 13	Reduced left orbitofrontal GM Reduced GM in anterior and posterior precuneus No significant differences in hippocampal volume
Winkelman et al (2010)	Insomnia Healthy	20 15	No significant differences in hippocampal volume
Killgore et al (2012)	Healthy	36	Daytime sleepiness correlated negatively with GM volume in a cluster of voxels within the left gyrus rectus and medial orbitofrontal cortex
Taki et al (2012)	Healthy children	290	Positive correlation between GM volume of the bilateral hippocampal body and sleep duration during weekdays
Noh et al (2012)	Insomnia Healthy	20 20	No significant differences in hippocampal volume
Stoffers et al (2012)	Healthy	65	Participants with lower GM density in a region where the left inferior orbitofrontal cortex borders the insula report more early morning awakening
Weber et al (2013)	Healthy	55	Positive correlation between ‘sleep credit’ and GM volume in left medial prefrontal cortex and right orbitofrontal cortex
Spiegelhalder et al (2013)	Insomnia Healthy	28 38	No significant differences in GM and WM
Winkelman et al (2013)	Insomnia Healthy Insomnia Healthy	20 15 21 20	Larger rostral anterior cingulate cortex volumes in insomnia

GM, gray matter; WM, white matter.

Studies that enrolled only healthy participants are marked in bold.

Table 2. Summary of Functional Neuroimaging Studies (continued on the next page)

Authors (Year)	Subjects	N	Imaging Modalities	Results
Altena et al (2008)	Insomnia Healthy	12 12	fMRI	Insomnia patients showed hypoactivation of the medial and inferior prefrontal cortical areas, which recovered after sleep therapy
Gujar et al (2010)	Healthy (SD) Healthy (controls)	14 14	fMRI	Double dissociation within anterior as well as posterior midline regions of the DMN in those with one night of SD
Dai et al (2012)	Healthy	16	fMRI	<p>↑ ReHo in the right paracentral lobule in the MSD compared with the MC, in bilateral PL, bilateral vision-related regions of OL, right FL in the FSD compared with the FC, in the left OL, left TL, and left FL in the MC compared with the FC, and in the left cerebellum posterior lobe, left PL, and bilateral FL in the MSD compared with the FSD</p> <p>↓ ReHo in the right FL in the FSD compared with the FC, in the right insula and left PL in the MC compared with the FC, and in the right OL and right FL in the MSD compared with the FSD</p>
De Havas et al (2012)	Healthy	26	fMRI	↓ DMN FC and DMN-ACN anti-correlation in SD
Huang et al (2012)	Med-free PI patients Healthy (controls)	10 10	fMRI	<p>↓ Connectivity between the amygdala and insula, striatum and thalamus</p> <p>↑ Connectivity between the amygdala and premotor cortex, sensorimotor cortex in PI compared to HC</p> <p>The connectivity of the amygdala with the premotor cortex showed positive correlation with the total score of the PSQI</p>

Table 2. Summary of Functional Neuroimaging Studies (continued from the previous page)

Killgore et al (2012)	Healthy	39	fMRI	<p>↑ Connectivity between the mPFC and posterior cingulate</p> <p>↑ Anti-correlation with parietal, occipital, and lateral prefrontal regions in those with longer self-reported sleep duration</p>
Killgore et al (2013a)	Healthy	58	fMRI	<p>↑ Connectivity between the primary visual cortex and other sensory regions, and the supplementary motor cortex in those with difficulty in falling asleep, and between the primary auditory cortex and the supplementary motor cortex in those with sleep initiation problems.</p> <p>Problems with sleep maintenance were associated with</p> <p>↑ Connectivity between the primary visual cortex and the olfactory cortex.</p>
Killgore et al (2013b)	Healthy	65	fMRI	<p>Longer sleep was also associated with stronger negative functional connectivity between the right ventromedial prefrontal cortex and amygdala.</p>
Motomura et al (2013)	Healthy	14	fMRI	<p>↑ Left amygdala reactivity in response to the facial expression of fear</p> <p>↓ Connectivity between amygdala and the vACC in those with restricted sleep.</p>
Prather et al (2013)	Healthy	299	fMRI	<p>↑ Amygdala reactivity to fearful facial expressions in poor sleepers</p>
Drummond et al (2013)	Insomnia Healthy	25 25	fMRI	<p>Reduction in activation of task-related regions and specifically as reduced modulation of right dorsolateral prefrontal cortex with increasing task difficulty.</p> <p>Reduced modulation (i.e., reduced deactivation) of default mode regions with increasing task difficulty.</p>

Table 2. Summary of Functional Neuroimaging Studies (continued from the previous page)

Nofzinger et al (2004)	Insomnia Healthy	7 20	FDG-PET	Greater global cerebral glucose metabolism during sleep and while awake A smaller decline in relative metabolism from waking to sleep states in wake-promoting regions Reduced relative metabolism in the prefrontal cortex while awake
Nofzinger et al (2006)	Insomnia	15	FDG-PET	Positive correlation between wakefulness after sleep onset and NREM sleep-related cerebral glucose metabolism in the pontine tegmentum and in thalamocortical networks in a frontal, anterior temporal, and anterior cingulate distribution

ACN, anti-correlated network; DMN, default mode network; FC, female control group; FDG-PET, Fluorodeoxyglucose positron emission tomography; FL, frontal lobe; fMRI, functional magnetic resonance imaging; FSD, female sleep deprivation group; HC, healthy controls; Med-free, medication-free; MC, Male control group; mPFC, medial prefrontal cortex; MSD, male sleep deprivation group; NREM, non-rapid eye movement; OL, occipital lobe; PL, parietal lobe; PI, primary insomnia; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ReHo, regional homogeneity; SD, sleep deprivation; TL, temporal lobe; vACC, ventral anterior cingulate cortex.

Studies that enrolled only healthy participants are marked in bold.

Table 3. Summary of Chemical Neuroimaging Studies (continued on the next page)

Authors (Year)	Subjects	N	Methods	ROI	Results
Murck et al (2002)	Healthy	6	¹H-MRS	Upper dorsal pons Thalamus Hypothalamus Parieto-occipital cortex	Increased GABA and Gln in the pons after 24hr of total sleep deprivation No significant changes in the hypothalamus, thalamus or parieto-occipital cortex
Urrila et al (2006)	Healthy	8	¹H-MRS	Occipital lobe	Decreased the level of NAA/H₂O, Cho/H₂O during sleep deprivation Increased the level of Cho/H₂O in photic stimulation during sleep deprivation
Winkelman et al (2008)	Insomnia Healthy	16 16	¹ H-MRS	Basal ganglia Thalamus Temporal, parietal, occipital white-matter and cortex	Lower GABA levels in primary insomnia patients GABA levels were negatively correlated with wake after sleep onset
Kakeda et al (2011)	Healthy	32	¹H-MRS	Frontal lobe Parieto-occipital lobe	Lower GABA/Cr ratio in the frontal lobe for the alternate-shift group than for the day-shift group
Morgan et al (2012)	Insomnia Healthy	16 17	¹ H-MRS	Occipital cortex	Higher GABA level in occipital for insomnia Negative correlation between GABA levels and time awake after sleep onset
Plante et al (2012a)	Insomnia Healthy	20 20	¹ H-MRS	Occipital cortex Anterior cingulate cortex Thalamus	Lower GABA/Cr in the occipital and anterior cingulate cortex No significant difference in thalamic GABA/Cr between groups

Table 3. Summary of Chemical Neuroimaging Studies (continued from the previous page)

Cross et al (2013)	Healthy	43	¹H-MRS	Hippocampus Thalamus	Higher hippocampal ml/Cr + PCr ratios correlated with poorer self-reported sleep quality and less sleep efficiency as recorded by PSQI
Harper et al (2013)	Insomnia Healthy	16 16	³¹ P-MRS	Gray matter White matter	Lower phosphocreatine in gray matter in insomnia Unexpected decrease of phosphocholine in white matter in insomnia Negative correlation between wake after sleep onset and gray matter beta-nucleoside triphosphate and white matter phosphocholine in insomnia

Cho, choline-containing compounds; Cr, creatine; GABA, gamma-aminobutyric acid; Gln, glutamine; ml, myo-inositol; MRS, magnetic resonance spectroscopy; NAA, N-acetyl-aspartate; NREM, non-rapid eye movement; PCr, phosphorylated creatine; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

Studies that enrolled only healthy participants are marked in bold.

3. 뇌 네트워크 분석

(1) 뇌 네트워크 분석의 필요성

상기에서 살펴본 수면의 질 또는 불면에 대한 뇌영상 연구 결과들은 전반적으로 피질, 그 중에서도 전두엽을 포함한 고위 기능 피질 및 편도체와 해마의 이상을 보고하고 있다(표 1 ~ 3). 정상인에서 수면의 질의 저하 또는 수면 박탈은, 피질의 과활성화 및 피질의 연결성 증가와 편도체의 연결성 감소와 연관되어 있다(표 2). 그러나 특정 피질 또는 편도체를 위시로 한 분석으로 국한되거나 국소적 연결성의 정도만 탐구하는 등의 한계점으로 뇌 네트워크의 전체적인 변화의 양상을 탐구하기에는 제한이 있었다. 상기의 주요 뇌 부위를 모두 포함하는 관심 부위에 대해 뇌 네트워크의 특징을 전반적으로 탐구한다면, 정상인에서 수면의 질 저하나 수면 박탈로 인한 뇌 네트워크의 변화 양상을 관찰하는 데에 유리할 것으로 판단된다.

(2) 뇌 네트워크 분석의 이론적 배경

그래프 이론을 이용한 네트워크 분석은 뇌 네트워크의 위상학적 특성을 평가할 수 있는 강력한 방법론으로 주목 받고 있다(Bassett and Bullmore, 2009, Bullmore and Sporns, 2009). 그래프 이론에

따르면 네트워크는 꼭짓점(node)들과, 꼭짓점 사이를 연결하는 변(edge)들로 모델링 된다. 휴지기 자기공명영상을 이용한 기능적 뇌 네트워크 분석의 경우 꼭짓점은 특정 뇌 영역으로 정의될 수 있다. 변은 각 영역에서 자발적으로 발생하는 혈중 산소 수준의 의존(blood oxygen level-dependent, BOLD) 신호 파동 사이의 시간적 연관성으로 정의될 수 있다. 꼭짓점들은 하나의 변으로 연결될 수 있고, 중간에 다른 꼭짓점을 거쳐 여러 개의 변으로 연결될 수도 있다. 뇌 네트워크가 모델링 되면 네트워크의 다양한 위상학적 특성(topological characteristics)을 평가할 수 있는 지표들을 산출할 수 있다. 이러한 지표들의 분석을 통하여 인간 뇌의 기능적 조직에서 일관되게 발견되는 몇 가지 기본적 특성이 보고되었다. 첫 번째는 small-worldness 이다(Watts and Strogatz, 1998, van den Heuvel, et al., 2008). Small-world 네트워크는 무작위 네트워크와 격자 네트워크의 중간 형태로서, 높은 clustering 정도와 짧은 경로 길이를 특징으로 한다. 두 번째로, 뇌 네트워크는 정보 전달 효율이 높으면서도, 네트워크 연결 정도에 있어 경제성을 유지하는 것으로 알려졌다(Achard, et al., 2006, He, et al., 2007). 세 번째로, 뇌 네트워크는 여러 개의 모듈(module) 단위로 조직되어 있으며(He, et al., 2009), 마지막으로, 연결 정도가 높은 허브(hub)들이 존재한다(Achard, et al., 2006).

뇌 연구에 네트워크 분석의 개념을 적용하는 것에는 다음과 같은 장점이 있다(Kaiser, 2011). 인간의 뇌는 크기와 표면 형태에 있어서 상당한 편차를 보인다(Van Essen and Drury, 1997). 네트워크 분석은 이러한 뇌 신경 조직의 복잡성을 줄이고 추상화를 통하여 정량적 분석을 용이하게 한다. 또한 small-worldness 와 같은 신뢰할 수 있는 여러 네트워크 파라미터들이 개발되어 있다. 이러한 파라미터들은 조현병(Liu, et al., 2008), 알츠하이머병(Supekar, et al., 2008) 등의 뇌질환 및 노화(Chen, et al., 2011) 연구에서 뇌 네트워크의 균형 이상을 반영하는 생체지표(biomarker)로서의 잠재력이 보고되고 있다(Achard and Bullmore, 2007). 마지막으로 네트워크 분석은 뇌를 모델링하는 과정에서 동일한 틀(꼭짓점의 선택 등)을 유지하기 때문에, 개인 간 비교와 군 간 비교는 물론, 서로 다른 뇌영상 촬영 기법으로 구축한 네트워크 간의 객관적인 비교가 가능하다(Rubinov and Sporns, 2010).

(3) 네트워크 지표

본 연구에서 분석한 네트워크 지표들은 다음과 같다 (표 4).

(가) 차수

꼭짓점 i 의 차수, K_i 는 꼭짓점 i 에 직접 연결된 변의 개수로 정의되며, 특정 꼭짓점이 네트워크 내의 나머지 꼭짓점들과 어느

정도 연결되어 있는지 평가하는 지표이다. 차수 값이 높을수록 해당 꼭짓점이 네트워크 상에서 중요한 역할을 할 가능성이 높다(Bullmore and Sporns, 2009).

(나) Clustering coefficient

꼭짓점 i 에 대한 clustering coefficient 는 꼭짓점 i 및 꼭짓점 i 와 이웃하는 꼭짓점들로 구성된 하위 그래프에 존재하는 모든 변의 수와 최대 가능한 변의 수의 비율이다. 이것은 국지적인 연결성의 수준을 평가한다(Watts and Strogatz, 1998).

$$C_i = \sum_{i \in G} \frac{E_i}{D_i(D_i - 1)/2}$$

여기에서 E_i 는 꼭짓점 i 에 대한 하위 그래프에 존재하는 변의 개수이다(Watts and Strogatz, 1998).

전체 네트워크에 대한 clustering coefficient 는 각 꼭짓점의 clustering coefficient 를 평균한 값으로 정의된다(Watts and Strogatz, 1998).

$$C_p = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} C_i$$

Normalized clustering coefficient 는 같은 수의 꼭짓점과 sparsity 를 갖는 무작위 네트워크에서 산출된 clustering coefficient 를 이용하여 정규화한 값이다(Watts and Strogatz, 1998).

$$\gamma = C_p^{real} / C^{random}$$

(다) Characteristic path length

Characteristic path length 는 모든 꼭짓점 쌍 간의 가장 짧은 경로 길이의 평균으로 계산된다(Newman, 2003). 이 값은 네트워크의 전반적인 연결 효율을 평가한다(Newman, 2003).

$$L_p = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{j \neq i \in G} \frac{1}{l_{ij}}$$

여기에서 l_{ij} 는 꼭짓점 i 와 j 사이의 가장 짧은 경로 길이를 나타낸다. Normalized characteristic path length 는 같은 수의 꼭짓점과 sparsity 를 갖는 무작위 네트워크에서 산출된 characteristic path length 를 이용하여 정규화한 값이다.

$$\lambda = L_p^{real} / L^{random}$$

(라) Small-world 특성

$\gamma > 1, \lambda \approx 1$ 일 경우 small-world 네트워크의 특성을 갖는 것으로 알려져 있다(Bullmore and Sporns, 2009, Watts and Strogatz, 1998). 네트워크의 small-world 특성을 정량화하기 위하여 small-worldness 라는 변수가 제안되었고, 이 값이 1 이상일 경우 small-worldness 의 특성을 갖는 것으로 정의한다(Humphries, et al., 2006).

$$\sigma = \gamma / \lambda$$

(마) Efficiency

Efficiency 는 각각의 꼭짓점 및 네트워크 전역에 대하여 정보 전달 능력을 측정한다(Latora and Marchiori, 2003). 꼭짓점 i 의 local efficiency 는 다음과 같이 계산된다(Achard and Bullmore, 2007).

$$E_{i_loc} = \frac{1}{N_{G_i}(N_{G_i} - 1)} \sum_{i,j \in G_i} \frac{1}{l_{ij}}$$

여기에서 G_i 는 꼭짓점 i 에 이웃한 꼭짓점들이 구성하는 하위 그래프이다. 이 때 G_i 에는 꼭짓점 i 가 포함되지 않으므로 꼭짓점 i 의 local efficiency 는 꼭짓점 i 가 제거되었을 경우의 G_i 에서의 정보 전달 효율을 나타낸다(Achard and Bullmore, 2007).

전체 네트워크의 local efficiency 는 다음과 같이 정의된다(Achard and Bullmore, 2007).

$$E_{loc} = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} E_{i_loc}$$

전체 네트워크의 global efficiency 는 전체 네트워크의 병렬적 정보 전달의 능력을 측정하는 값으로 다음과 같이 정의된다(Achard and Bullmore, 2007).

$$E_{glob} = \frac{1}{N(N - 1)} \sum_{j \neq i \in G} \frac{1}{l_{ij}}$$

(바) Betweenness centrality

Betweenness centrality 는 꼭짓점 i 를 사이에 둔 두 개의 꼭짓점 사이의 가장 짧은 경로의 수를 의미한다(Girvan and Newman, 2002).

이것은 특정 꼭짓점이 네트워크 내의 다른 꼭짓점들 사이의 정보 흐름에 얼마나 영향을 주는지 평가한다(Girvan and Newman, 2002).

$$B_i = \sum_{j \neq i \neq k \in G} \frac{\sigma_{jk}(i)}{\sigma_{jk}}$$

여기에서 σ_{jk} 는 꼭짓점 j 와 꼭짓점 k 사이에서 가장 짧은 경로의 수를 나타내고, $\sigma_{jk}(i)$ 는 꼭짓점 j 와 꼭짓점 k 사이의 가장 짧은 경로 중 꼭짓점 i 를 통과하는 경로의 수를 나타낸다(Girvan and Newman, 2002).

Table 4. Descriptions of Small-world Network Metrics Investigated in the Present Study

Metric	Character	Descriptions
Node degree	K	Degree of connectivity which measures the level of sparseness of a network
Clustering coefficient	C	The extent of a local cluster of the network
Characteristic path length	L	The extent of average connectivity of the network
Normalized clustering coefficient	γ	The ratio of the clustering coefficients between real and random network
Normalized characteristic path length	λ	The ratio of the characteristic path length between real random network
Small-worldness	σ	The extent of a network between randomness and order
Global efficiency	E_{glob}	The capacity of a network to transfer information at global level
Local efficiency	E_{loc}	The average efficiency of information transformation within the neighbors of each node
Betweenness centrality	B	The amount of control that a node exerts over the interactions of other nodes in the network

4. 연구의 목적 및 가설

앞서 살펴본 수면에 대한 기존 뇌영상 연구들은 수면의 질이 인지, 정서 기능을 담당하는 것으로 알려진 전두엽 및 변연계와 밀접히 연관되어 있을 가능성을 시사한다. 그러나 대부분의 연구가 불면증 환자나 인위적으로 수면을 박탈시킨 정상인을 대상으로 하고 있어(Altena, et al., 2008, Drummond, et al., 2013, Nofzinger, et al., 2006, Nofzinger, et al., 2004, Gujar, et al., 2010, Huang, et al., 2012), 수면 장애가 없는 정상인에서 수면의 질과 뇌 기능의 관련성은 잘 알려져 있지 않다. 또한 기능적 자기공명영상을 이용한 몇몇 수면 연구에서 뇌의 특정 영역 사이의 기능적 연결성의 변화를 보고한 바 있지만(Drummond, et al., 2013, Gujar, et al., 2010, De Havas, et al., 2012, Killgore, 2013b, Motomura, et al., 2013, Killgore, et al., 2013a, Killgore, et al., 2012), 뇌 네트워크 전체의 관점에서 수면의 질 변이에 따른 뇌의 위상학적 변화가 보고된 바는 없다. 네트워크 파라미터 분석은 뇌의 기능적 통합과 분리의 균형이 깨진 것을 알 수 있기 때문에, 뇌 전반의 기능 변화를 알기 위하여 네트워크 분석은 필수적이다(Zhang, et al., 2011).

본 연구는 수면 장애가 없는 건강한 정상인에서 수면의 질 수준의 변이가 뇌 네트워크의 기능적 균형의 정도와 연관이 있을 것이며, 이러한 기능적 균형의 변이는 수면에 대한 선행 뇌영상

연구에서 이상이 많이 보고된 전두엽(Altena, et al., 2010, Stoffers, et al., 2012, Weber, et al., 2013, Altena, et al., 2008, Drummond, et al., 2013, Killgore, 2013b, Killgore, et al., 2012), 변연계(Riemann, et al., 2007, Taki, et al., 2012, Huang, et al., 2012, Killgore, 2013b, Motomura, et al., 2013, Prather, et al., 2013, Cross, et al., 2013), 섬엽(Stoffers, et al., 2012, Huang, et al., 2012, Dai, et al., 2012), 측두엽(Nofzinger, et al., 2006, Winkelman, et al., 2008)에서 두드러질 것이라고 가정하였다.

여러 네트워크 파라미터 중에서는 차수의 변화를 중점적으로 살펴보려고 하였는데, 차수는 기능적 통합에 있어서 꼭짓점의 중요성을 반영하는 지표이기 때문이다(Rubinov and Sporns, 2010). 또한 네트워크 분석에서 가장 기본적인 파라미터이며, 대부분의 다른 파라미터들이 직간접적으로 연관되어 있다(Rubinov and Sporns, 2010).

본 연구는 가정을 검증하기 위하여 휴지기 기능적 자기공명영상(resting-state functional magnetic resonance imaging)을 이용하여 뇌의 기능적 연결성을 측정하고, 그래프 이론에 기반하여 기능적 네트워크를 구축하였다. 그 다음 가장 널리 사용되고 정상인에서도 수면 질의 변이를 잘 반영하는 것으로 알려져 있는 피츠버그 수면 질 지수(Buysse, et al., 1989)로 측정한 수면의 질에 따라 다양한 네트워크 파라미터들이 어떻게 변화하는지 분석하였다.

연구 방법

1. 연구 대상자

본 연구는 지역 광고를 통하여 모집한 총 104 명의 성인이 참여하였다. 참여 기준은 만 20-60 세의 건강한 남녀 성인이며, 제외 기준은 다음과 같다: (1) 정신질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV, DSM-IV)에 기반한 구조화된 임상 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV)(First, et al., 1996)에서 현재 또는 과거에 제 1 축 정신 질환이 진단된 사람; (2) 고혈압 및 당뇨를 포함한 주요 신체적 질환이 있는 사람; (3) 신체 검진 및 실험실적 검사에서 임상적으로 유의한 이상이 발견된 사람; (4) 뇌 자기공명영상 촬영에 부적합한 사람; (5) 수면 장애로 진단받은 사람이었다.

2. 자기공명영상 획득

뇌 자기공명영상은 3.0 Tesla Philips Achieva 자기공명영상 시스템(Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)에서 획득하였다.

휴지기 기능적 자기공명영상은 echo-planar imaging sequence 를 사용하였다. 파라미터는 다음과 같다: echo time = 21 ms, repetition time = 2000 ms, flip angle = 76 °, matrix size = 64 x 64, field of view = 22 x 22 cm, voxel dimensions = 3.44 x 3.44 x 3.5 mm. 각 volume 당 slice 의 수는 38 개이며, 각 session 은 6 분 45 초 동안 영상 200 volume 으로 구성되었다. 모든 참여자는 2 개의 session 을 촬영하여 각 참여자 마다 총 400 volume 씩이 분석에 사용되었다.

휴지기 기능적 자기공명영상 촬영 동안 모든 참여자에게 가능한 머리를 움직이지 말고, 눈을 감고, 잠들지 말고, 특별한 생각에 집중하지 말라는 주의사항이 전달되었다. 또한 촬영이 끝난 후 이와 같은 주의사항을 잘 지켰는지 다음 질문을 통하여 확인하였다: (1) 촬영 중 잠이 들었습니까?; (2) 촬영 중 눈을 감고 있었습니까?; (3) 촬영 중 생각을 편하게 흘려 보내지 못하고 불편했던 시간이 몇 퍼센트 정도입니까?

T1-강조(T1-weighted) 영상의 파라미터는 다음과 같다: echo time = 3.4 ms, repetition time = 7.4 ms, flip angle = 8 °, matrix size =

220 x 209, field of view = 22 x 22 cm, voxel dimensions = 1.0 x 1.0 x 1.0 mm.

추가로 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상을 획득하였다. FLAIR 영상의 파라미터는 다음과 같다: FOV = 25 cm; slice thickness = 1.2 mm; number of slices = 280; TR = 8000 ms; TE = 332 ms; inversion time (TI) = 2400 ms; FA = 76°; NEX = 1. 획득된 T1-강조 영상과 FLAIR 영상은 뇌신경계 영상의학 전문의의 판독을 통하여 병리적인 소견이 없는지 확인하였다.

3. 전처리

기능적 자기공명영상의 전처리 과정에는 Data Processing Assistant for Resting-state fMRI version 2.3(DPARSF, <http://restfmri.net/forum/DPARSF>) 소프트웨어가 사용되었다(Chao-Gan and Yu-Feng, 2010). DPARSF 는 MATLAB 2012a(Mathworks, Natick, MA, USA) 환경에서 작동하는 Statistical Parametric Mapping 8(SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) 소프트웨어에 기반한 플러그인이다.

자화(magnetization)가 안정 상태에 도달하기까지의 시간과 참여자가 fMRI 촬영 과정의 소음에 익숙해지는 시간을 고려하여, 각 참여자 fMRI 영상의 처음 10 개씩의 time point 를 제거하고 390 time point 가 분석에 사용되었다(Wu, et al., 2013). T1-강조 영상과 fMRI 영상 모두에 대하여 원점을 전교련 (anterior commissure)으로 설정하였다. fMRI 영상 slice 들 사이의 영상 획득 시간 차이를 보정하기 위하여 각 volume 의 중간 slice 를 기준으로 slice timing correction 을 실시하고, 머리 움직임을 보정하기 위하여 첫 번째 volume 을 기준으로 realign 하는 과정을 거쳤다. BOLD 신호의 해부학적 위치를 파악하기 위하여 T1-강조 영상과 fMRI 영상이 coregistration 되었다. SPM8 에서 제공되는 East Asian echo planar imaging (EPI) 템플릿을 이용하여 Montreal Neurological Institute (MNI) 공간에 영상을 정규화시키고 $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ 로 resampling

하였다(Ashburner and Friston, 1999). 6mm full width half maximum (FWHM) Gaussian kernel 을 이용하여 영상에 smoothing 과정을 적용하였다.

뇌의 휴지기 기능적 네트워크는 fMRI 촬영 중의 머리 움직임에 취약한 것으로 알려져 있다(Power, et al., 2012, Van Dijk, et al., 2012). 각 참여자의 최대 머리 움직임이 1 voxel 에 해당하는 3 mm 이상이거나 최대 머리 회전 정도가 3 도 이상일 경우 분석에서 제외하고자 하였으나, 이 기준에 따라 제외된 참여자는 없었다. 또한 각 참여자의 average framewise displacement(Power, et al., 2012) 값을 민감도 분석에 공변량으로 포함하였다. 최근 휴지기 기능적 뇌영상 연구에 따르면 이러한 방법이 움직임이 심한 time point 를 제거하는 것과 유사한 결과를 나타내는 것으로 알려졌다(Satterthwaite, et al., 2013, Yan, et al., 2013, Di Martino, et al., 2013).

이후 추가적 전처리에는 SPM8 기반의 플러그인인 Functional Connectivity (CONN) toolbox version 13p (<http://web.mit.edu/swg/software.htm>)가 사용되었다(Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). 심장 박동과 호흡과 같은 생리학적인 노이즈는 fMRI 신호에 영향을 미쳐 기능적 연결성을 분석하는 데에 장애 요인으로 작용할 수 있다(Murphy, et al., 2009). 이러한 생리학적인 노이즈 및 머리 움직임으로 인한 노이즈는 CONN

toolbox 에서 제공하는 anatomical component correction (CompCor) 기법에 의해 교란 변인으로 처리되었다(Behzadi, et al., 2007, Chai, et al., 2012). 각 개인 별로 분할된 뇌백질과 뇌척수액 마스크에 기반하여, 뇌백질과 뇌척수액에서 발생한 생리학적 노이즈가 제거되었다. 또한 *realign* 과정에서 추출된 머리 움직임에 대한 6 가지 *parameter* 를 이용하여 머리 움직임으로 인한 노이즈가 제거되었다. 뇌 전역에서 발생하는 신호를 제거하는 기존 기법은 기능적 연결성 분석 과정에서 잘못된 *anti-correlation* 을 발생시킬 가능성이 있는 것에 비하여(Murphy, et al., 2009), CompCor 기법은 양의 상관관계에 대한 민감도와 특이도를 높이는 것으로 알려져 있다. 이후 0.01 Hz 이하 대역의 뇌자기공명영상 스캐너에서 발생하는 노이즈와 0.1 Hz 이상 대역에 집중된 생리학적 노이즈를 추가로 제거하고(Cordes, et al., 2001), 상관관계가 일관되게 발생하는 0.01 Hz ~ 0.1 Hz 대역을 분리하기 위하여 *band-pass filter* 를 적용하였다(Van Dijk, et al., 2010).

4. 뇌 네트워크 구축

뇌 각 영역 간 기능적 연결성 분석에는 CONN toolbox 가 사용되었다(Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). Automated anatomical labeling (AAL) atlas(Tzourio-Mazoyer, et al., 2002)를 기반으로 하여 본 연구의 관심사인 전두엽, 측두엽, 섬엽(insula), 변연계, 피질하구조물(sub cortical gray nuclei)들을 포함한 60 개의 영역으로 뇌 영역을 분할하였다. 소뇌, 후두엽, 두정엽 부위는 본 연구의 관심사가 아니므로 분할 대상에서 제외하였다(Kragel and Polyn, 2013). 60 개 영역 각각의 이름과 약어는 표 5 에 정리하였다.

각 영역에 포함되는 모든 voxel 의 time series 를 평균 내어 영역을 대표하는 time series 가 추출되었다. 이로부터 모든 가능한 영역 쌍 사이 BOLD 신호의 시간적 연관성이 이변량 연관성 분석을 통해 Pearson 상관계수로서 계산되었으며 60 x 60 correlation matrix 가 구성되었다. 상관계수는 Fisher 의 r-to-z 변환 $Z_r = \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)$ 을 통해 정규화된 상관계수로 변환되었다.

기능적 뇌 네트워크 구축 및 네트워크 파라미터 계산에는 Graph Analysis Toolbox (<http://ncnl.stanford.edu/tools.html>)가 사용되었다(Hosseini, et al., 2012). 60 개의 뇌 영역 간 정규화된 상관계수들은 undirected binary connection matrix 로 변환되었다. 뇌 네트워크는 N 개(N=60)의 꼭짓점과 M 개의 변으로 구성된 그래프

$G(N, M)$ 으로 모델링 된다. 특정 꼭짓점 쌍 사이의 기능적 연결성의 상관계수가 기준값을 넘으면 그 사이에 변이 존재하는 것으로 간주된다. Sparsity 는 네트워크 내에 존재하는 전체 변의 수를 최대 가능한 변의 수로 나눈 값을 의미하는데, 앞서 언급한 변을 정의하는 기준값을 결정한다(Latora and Marchiori, 2003).

본 연구에서는 하나의 sparsity 값을 선택하는 대신 0.05 에서 0.50 범위에 대하여 0.01 간격으로 네트워크를 구축하였다. Sparsity 0.05 미만은 밀도가 너무 낮아 네트워크 파라미터를 산출하기에 부적절하고, 0.50 을 초과하는 범위는 뇌의 small-world 특성이 사라지면서 무작위적인 특성을 보이는 것으로 알려져 있다(Humphries, et al., 2006, Lynall, et al., 2010). 각각의 sparsity 를 기준으로 구축된 네트워크들에서 네트워크 파라미터가 계산되었다. 그 다음 특정 sparsity 값에 의존하지 않는 대푯값을 구하기 위하여, 각각의 파라미터에 대하여 small-world 체제를 갖는 sparsity 구간 사이의 그래프 면적(area under the curve, AUC) 값을 구하였다. 이 AUC 값은 네트워크 특성의 변화에 민감한 것으로 선행 연구들에서 입증된 바 있다(Achard and Bullmore, 2007, Zhang, et al., 2011, He, et al., 2009, Wang, et al., 2009). Small-world 체제는 다음 두 가지 조건을 만족시키는 sparsity 구간으로 정의된다(Achard and Bullmore, 2007): (1) Global efficiency 가 격자 네트워크의 값 보다는 크고, 무작위 네트워크의 값 보다는 작다; (2)

Local efficiency 가 무작위 네트워크의 값 보다는 크고, 격자
네트워크의 값 보다는 작다. C^{random} 과 L^{random} 값을 구하기 위하여
100 개의 무작위 네트워크를 생성한 다음, 평균을 구하였다(Shin, et
al., 2013). 네트워크의 시각화에는 BrainNet Viewer
프로그램(www.nitrc.org/projects/bnv/)이 사용되었다(Xia, et al., 2013).

Table 5. Regions of Interest Included in the Present Study

Lobe	Surface	Gyrus	Label
Frontal	Lateral	Superior frontal gyrus, dorsolateral	1, 2
		Middle frontal gyrus	5, 6
		Inferior frontal gyrus, opercular part	9, 10
		Inferior frontal gyrus, triangular part	11, 12
	Medial	Superior frontal gyrus, medial	19, 20
		Supplementary motor area	15, 16
		Paracentral lobule	39, 40
	Orbital	Superior frontal gyrus, orbital part	3, 4
		Superior frontal gyrus, medial orbital	19, 20
		Middle frontal gyrus, orbital part	7, 8
		Inferior frontal gyrus, orbital part	13, 14
		Gyrus rectus	23, 24
		Olfactory cortex	17, 18
Temporal	Lateral	Superior temporal gyrus	51, 52
		Heschl gyrus	49, 50
		Middle temporal gyrus	55, 56
		Inferior temporal gyrus	59, 60
Limbic		Temporal pole: superior temporal gyrus	53, 54
		Temporal pole: middle temporal gyrus	57, 58
		Anterior cingulate and paracingulate gyri	27, 28
		Median cingulate and paracingulate gyri	29, 30
		Posterior cingulate gyrus	31, 32
		Hippocampus	33, 34
		Parahippocampal gyrus	35, 36
Insula			25, 26
Sub Cortical Gray Nuclei		Amygdala	37, 38
		Caudate nucleus	41, 42
		Lenticular nucleus, putamen	43, 44
		Lenticular nucleus, pallidum	45, 46
		Thalamus	47, 48

Each hemisphere have the same set of regions of interest so that finally 60 regions of interest were included in this study. The odd numbers denote regions in the left hemisphere, while the even numbers denote regions in the right hemisphere.

5. 임상적 검사 도구

(1) 피츠버그 수면 질 지수

피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)는 최근 한 달 동안의 수면의 질과 수면 장애를 평가하는 자가보고식 설문 도구로 개발되었다(Buysse, et al., 1989). PSQI 는 7 가지 세부 영역으로 나누어져 있다; 주관적으로 평가한 수면의 질(sleep quality), 수면 지연시간(sleep latency), 수면 지속시간(sleep duration), 수면 효율(habitual sleep efficiency), 수면 장애(sleep disturbance), 수면 약물 사용(use of sleeping medication), 주간 기능장애(daytime dysfunction). 총 19 개의 문항으로 이루어져 있고, 각 문항별로 0~3 점이며, 총점은 0~21 점이다. 총점이 높을수록 수면의 질에 대한 평가가 낮음을 의미한다. 총점이 5 점을 초과하는 경우 수면의 질이 나쁘다고 평가할 수 있으며, 이에 대한 진단 민감도는 89.6%, 특이도는 86.5%으로 보고되었다(Buysse, et al., 1989).

수면의 질에서 수면의 지연시간, 지속시간과 같은 객관적인 지표보다 수면의 깊이, 만족감과 같은 주관적인 느낌이 삶의 질과 더 밀접하게 연관되어 있다(Prause, et al., 2003). 또한 본 연구의 참여자들은 수면 장애가 없는 건강한 정상군이라는 점에서, 본 네트워크 파라미터와 PSQI 점수 사이의 상관관계를 분석할 때

주관적으로 보고한 수면의 질 점수 및 전반적 수면의 질을 의미하는 PSQI 총점을 사용하였다.

(2) 해밀턴 우울 평가 척도

해밀턴 우울 평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)는 1960 년 우울 증상 평가를 위하여 개발된 반구조화된 면담 도구이다(Hamilton, 1960). 초기 21 개의 문항으로 개발되었으나, 일 변화(diurnal variation), 비현실감(derealization), 편집증(paranoid symptoms), 강박증(obsessional symptoms)에 관한 4 개의 문항은 우울증의 증상의 정도를 측정하는 것이 아닌, 우울증의 유형을 측정하는 항목으로 생각되어 제외되었다. HDRS 는 0~4 점으로 평가하는 9 개 항목; 우울감(depressed mood), 죄책감(feeling of guilt), 자살(suicide), 일과 활동(work and activities), 지체(retardation), 초조(agitation), 정신적 불안(anxiety psychic), 신체적 불안(anxiety somatic), 건강 염려증(hypochondriasis)과 0~2 점으로 평가하는 8 개 항목; 초기 불면증(insomnia; early in the night), 중기 불면증(insomnia; middle of the night), 말기 불면증(insomnia; early hours of the morning), 위장관계 신체증상(somatic symptoms gastro-intestinal), 일반적 신체증상(general somatic symptoms), 성적인 증상(genital symptoms), 체중 감소(loss of weight)의 총 17 개

항목으로 이루어져 있다. 총점의 범위는 0 점에서 52 점으로 점수가 높을수록 우울 증상이 심각하다는 것을 반영하며 절단점의 기준은 다음과 같다; 0~7 우울하지 않음; 8~12 약간의 우울 증상; 13~17 보통 정도의 우울 증상; 18~29 극심한 우울 증상; >30 매우 극심한 우울 증상.

(3) 해밀턴 불안 평가 척도

해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)는 평가자가 반구조화된 면담을 통하여 불안 정도를 임상적으로 평가하는 도구이다(Hamilton, 1959). HARS 는 14 개의 정신적 불안 증상과 신체적 불안 증상을 평가할 수 있는 항목으로 구성되어 있다; 불안감(anxious mood), 긴장감(tension), 공포감(fears), 불면(insomnia), 지적 기능(intellectual), 우울감(depressed mood), 근육계 증상(somatic muscular), 감각계 증상(somatic sensory), 심혈관계 증상(cardiovascular symptoms), 호흡계 증상(respiratory symptoms), 위장관계 증상(gastrointestinal symptoms), 비뇨생식기계 증상(genitourinary symptoms), 자율신경계증상(autonomic symptoms), 면담 중 행동(behavior at interview). 평가자는 피험자의 응답을 명확하게 하기 위하여 추가적인 질문을 통하여 불안 정도를 조사할 수 있으며, 정도에 따라 각 항목을 0 점에서 4 점으로

평가한다. 불안 증상의 정도가 심할수록 높은 점수를 부여한다(Wilkes,2013, Legendre,2005). 총점은 0 점에서 56 점까지로 측정되며, 17 점 이하는 가벼운 불안, 18 점에서 24 점은 보통의 불안, 25 점에서 30 점은 중간 정도의 불안으로 평가된다.

(4) 에딘버러 손잡이 검사

우세손을 확인하기 위한 척도로서 Edinburgh Handedness Inventory (EHI)를 사용하였다(Oldfield, 1971). 10 개의 문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대하여 오른손, 왼손 사용 정도를 답변하게 되어있다. 검사 결과로 계산된 손잡이 비율(laterality quotient)을 근거로 오른손잡이, 양손잡이, 왼손잡이를 구분한다.

6. 통계 분석

PSQI 의 수면의 질 점수 및 총점과 네트워크 파라미터들 사이의 상관관계를 분석하기 위하여 다중회귀분석을 실시하였다. 교란변인의 효과를 제거하기 위하여 나이와 성별을 보정하였다. PSQI 점수와 성별의 상호작용 항의 유의성을 확인하기 위하여 상호작용 항을 포함한 다중회귀분석을 추가로 실시하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 으로 하였다. 민감도 분석에서는 HDRS 총점, HARS 총점, 우세손, 자기공명영상 촬영 중 머리 움직임에 대한 framewise displacement 값을 공변량으로 포함하였다. 꼭짓점 차수에 대한 민감도 분석에는 평균 차수도 포함시켰다. 민감도 분석 시 HDRS 와 HARS 총점 계산에는 수면 상태를 평가하는 문항을 제외하였다. 통계 분석에는 STATA 12.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) 프로그램을 사용하였다.

결 과

1. 인구학적 특징 및 임상적 평가

연구 참여자의 인구학적 특징 및 임상적 평가 결과는 표 6 과 같다. 평균 나이는 24.69 세(표준 편차 4.30)였으며 남자와 여자는 각각 54 명, 50 명이였다. 우세손은 대부분 오른손잡이였으며, 양손잡이가 7 명이였다. PSQI 총점의 평균은 4.41(표준 편차 2.45, 범위 0 - 12)이였다. HDRS 과 HARS 총점의 평균은 각각 1.38 점(표준 편차 1.67, 범위 0 - 7), 1.58 점(표준 편차 1.78, 범위 0 - 8)로서 임상적으로 유의미한 우울, 불안 증상이 없는 건강한 집단임을 나타내었다. T1-강조 영상과 FLAIR 영상 판독 결과 뇌에 병리학적 소견이 확인된 참여자는 없었다.

Table 6. Characteristics of Participants

Variable	Value	
Age (yrs)	24.69	(4.30)
Gender (M/F)	54	/ 50
Handedness ^a (R/M/L)	96	/ 7 / 0
PSQI		
Sleep Quality	0.99	(0.62)
0	19	(18.27%)
1	68	(65.38%)
2	16	(15.38%)
3	1	(0.96%)
Sleep Latency	0.89	(0.92)
0	43	(41.35%)
1	36	(34.62%)
2	18	(17.31%)
3	7	(6.73%)
Sleep Duration	0.89	(0.94)
0	43	(41.35%)
1	38	(36.54%)
2	14	(13.46%)
3	9	(8.65%)
Sleep Efficiency	0.18	(0.51)
0	90	(86.54%)
1	10	(9.62%)
2	3	(2.88%)
3	1	(0.96%)
Sleep Disturbance	0.83	(0.43)
0	20	(19.23%)
1	82	(78.85%)
2	2	(1.92%)
3	0	(0.00%)
Use of Sleeping Medication	0.02	(0.14)
0	102	(98.08%)
1	2	(1.92%)
2	0	(0.00%)
3	0	(0.00%)
Daytime Dysfunction	0.61	(0.56)
0	45	(43.27%)
1	55	(52.88%)
2	4	(3.85%)
3	0	(0.00%)
Global Score	4.41	(2.45)
HDRS Score	1.38	(1.67)
HARS Score	1.58	(1.78)

Data are given as mean (SD).

HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; R/M/L, right/middle/left.

^aThere was one missing data for this variable.

2. 기능적 뇌 네트워크 구축 결과

본 연구의 참여자 104 명을 대상으로 구축한 60 x 60 correlation matrix 는 그림 1-(A)와 같다. 비교를 위해 그림 1-(B)는 PSQI 총점이 가장 낮은 5 명(PSQI 총점의 범위 0 ~ 1)의 matrix 이고, 그림 1-(C)는 PSQI 총점이 가장 높은 5 명(PSQI 총점의 범위 10 ~ 12)의 평균 matrix 이다. 전반적으로 큰 차이는 없으나, 1~24 번 영역에 해당하는 전두엽 부위는 수면의 질이 낮은 그룹에서 연결 강도인 z 값이 대체로 미세하게 높았다. 반면 변연계에 해당하는 27~38 번 영역은 수면의 질이 낮은 그룹에서 연결 강도가 미세하게 낮았다.

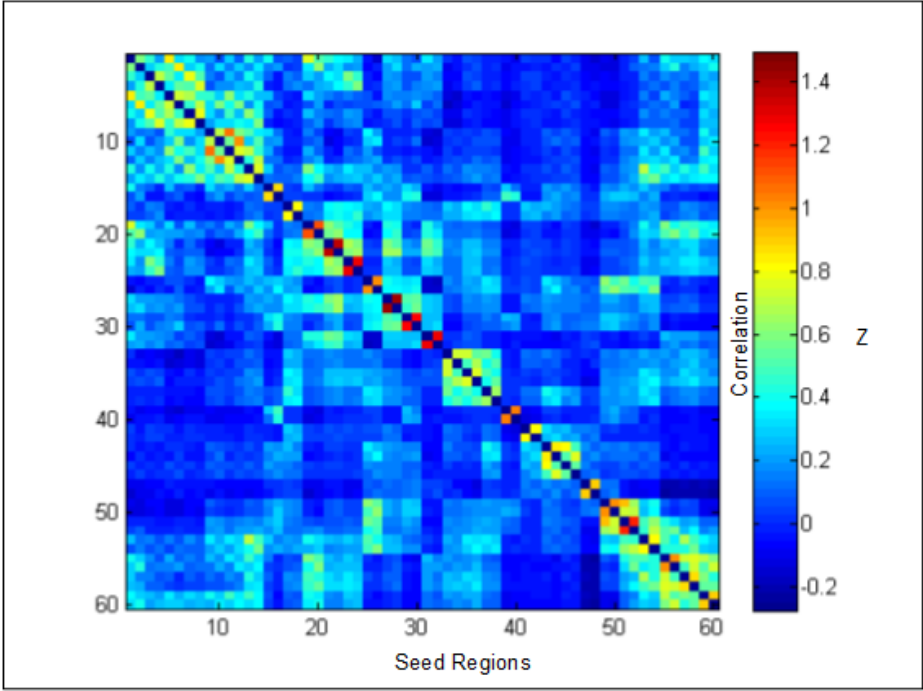
그림 2 의 (A)에서는 참여자 전체를 대상으로, (B)에서는 PSQI 총점이 가장 높은 5 명(PSQI 총점 범위 0 ~ 1)에 대하여, (C)에서는 PSQI 총점이 가장 낮은 5 명(PSQI 총점 범위 10 ~ 12)에 대하여 sparsity 0.25 를 기준으로 네트워크를 시각화하였다.

그림 3 은 104 명의 참여자 전체로 구성된 네트워크에 대하여 sparsity 에 따른 small-worldness 값에 대한 그래프이다. Sparsity 0.05 ~ 0.50 구간에서 small-worldness 가 1.1 이상으로 나타나 네트워크가 small-world 의 특성을 갖는 것을 알 수 있다(Humphries, et al., 2006).

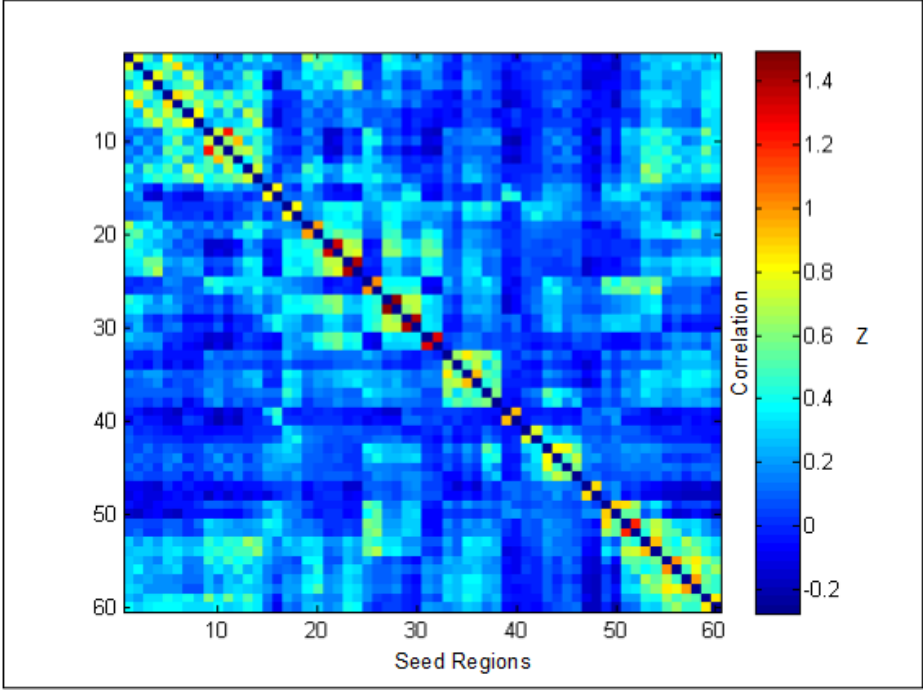
Sparsity 구간에 따라 네트워크의 global efficiency 와 local efficiency 값을 무작위 네트워크 및 격자 네트워크와 비교한 결과는

그림 4 과 같다. 본 연구에서 small world 체제는 sparsity 구간 0.06 에서 0.50 으로 정하였다. 각각의 네트워크 파라미터에 대하여 이 구간에서 AUC 값이 계산되었다.

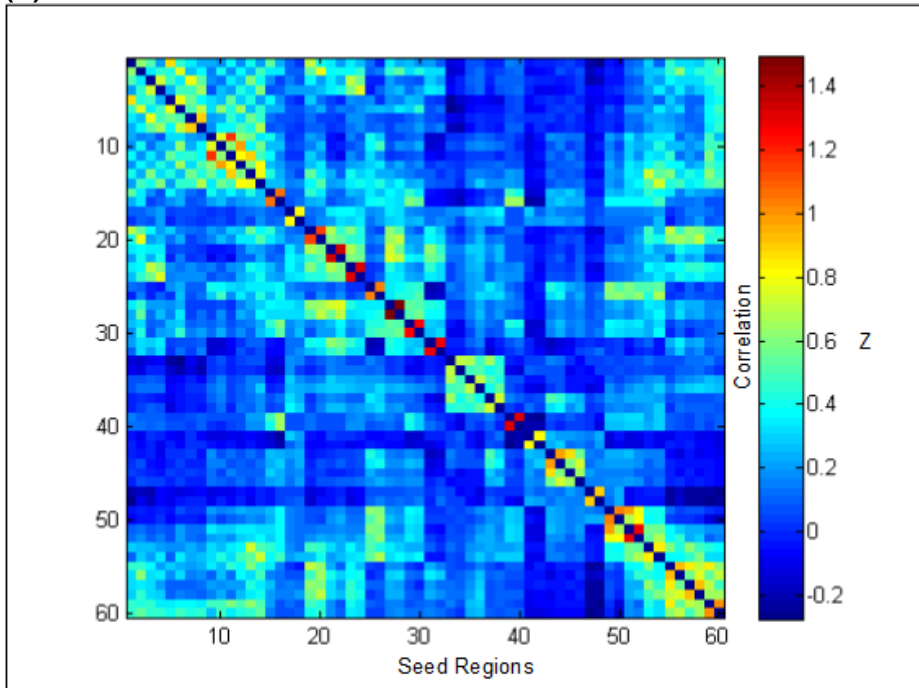
Figure 1. Mean Correlation Matrix
(A)



(B)

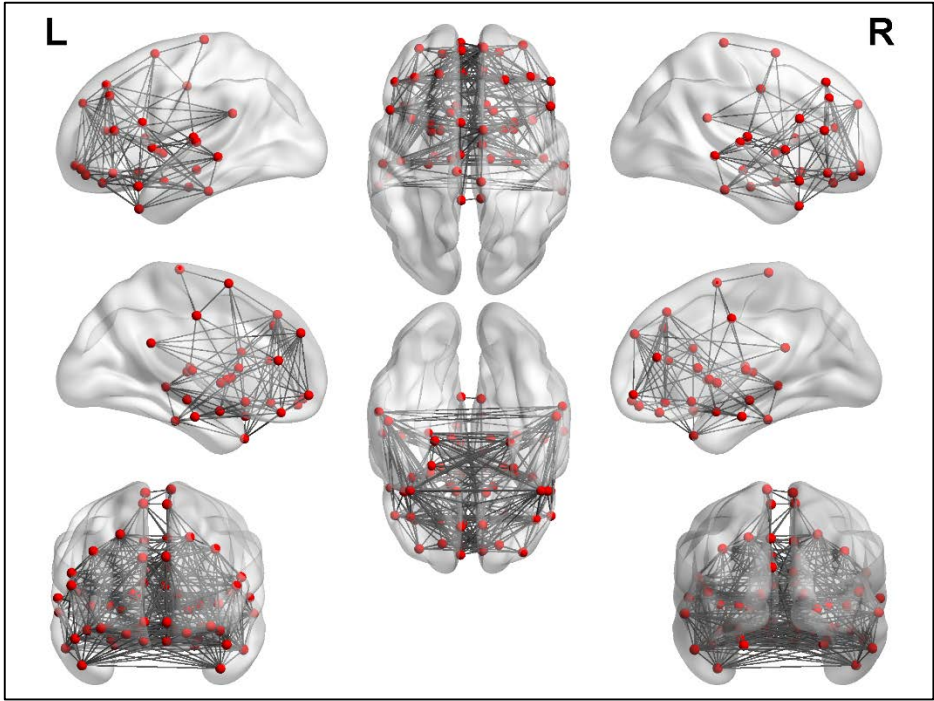


(C)

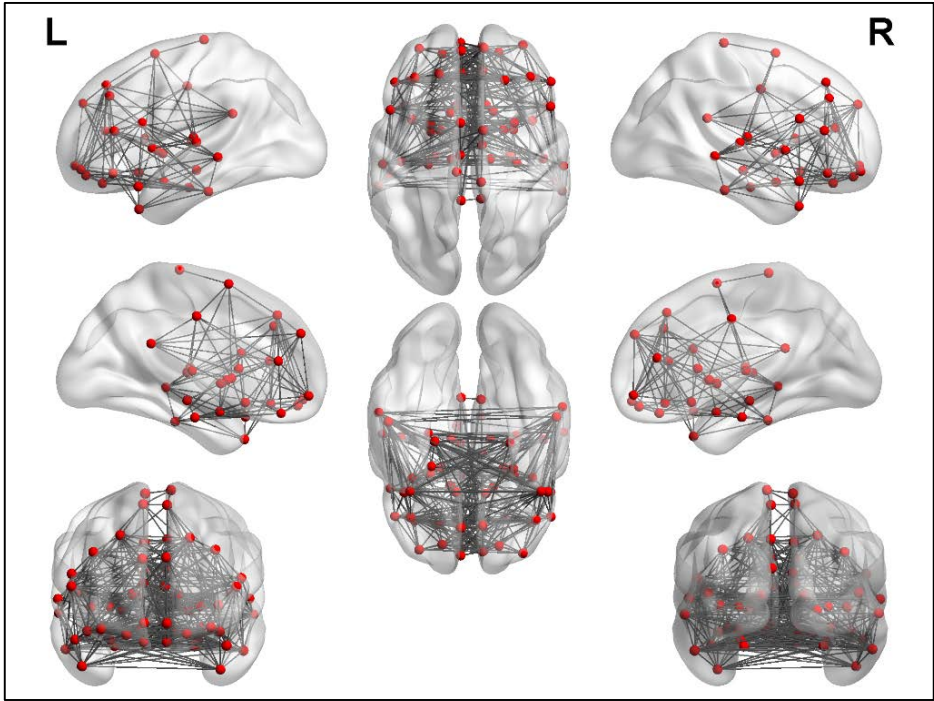


Each row or column represents one brain region. Each entry indicates the mean strength of the functional connectivity between each pair of brain regions. The z score of the functional connectivity is indicated with a colored bar. Figure (A) shows the correlation matrix of all subjects ($n = 104$). Figure (B) demonstrates the correlation matrix of the subjects with lowest PSQI global scores ($n = 5$, range 0 ~ 1). Figure (C) shows the correlation matrix of the subjects with highest PSQI global scores ($n = 5$, range 10 ~ 12).

Figure 2. Graphic Presentation of the Functional Brain Network
(A)



(B)



(C)

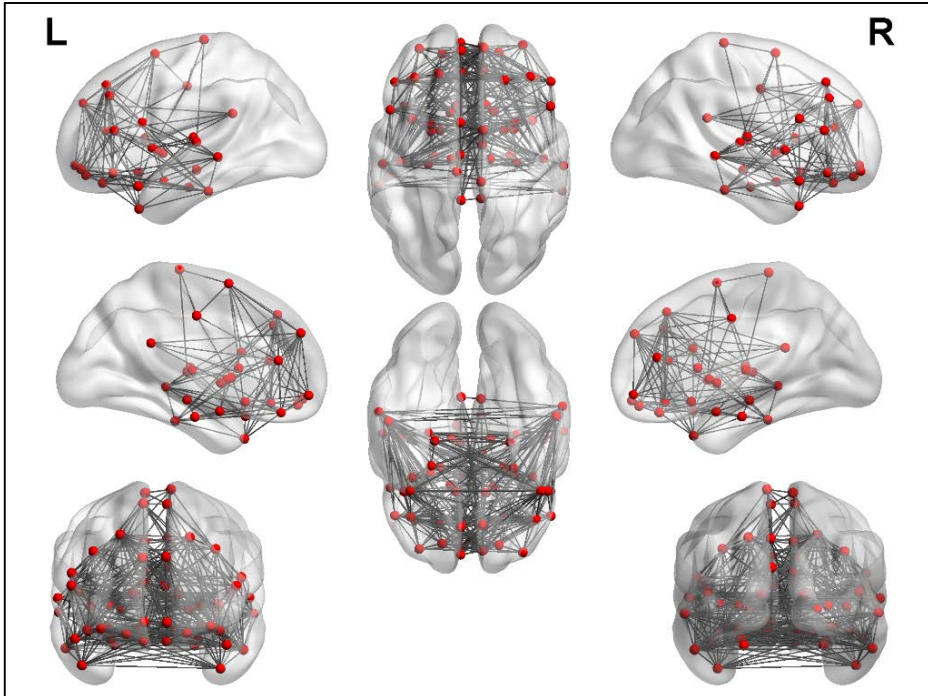
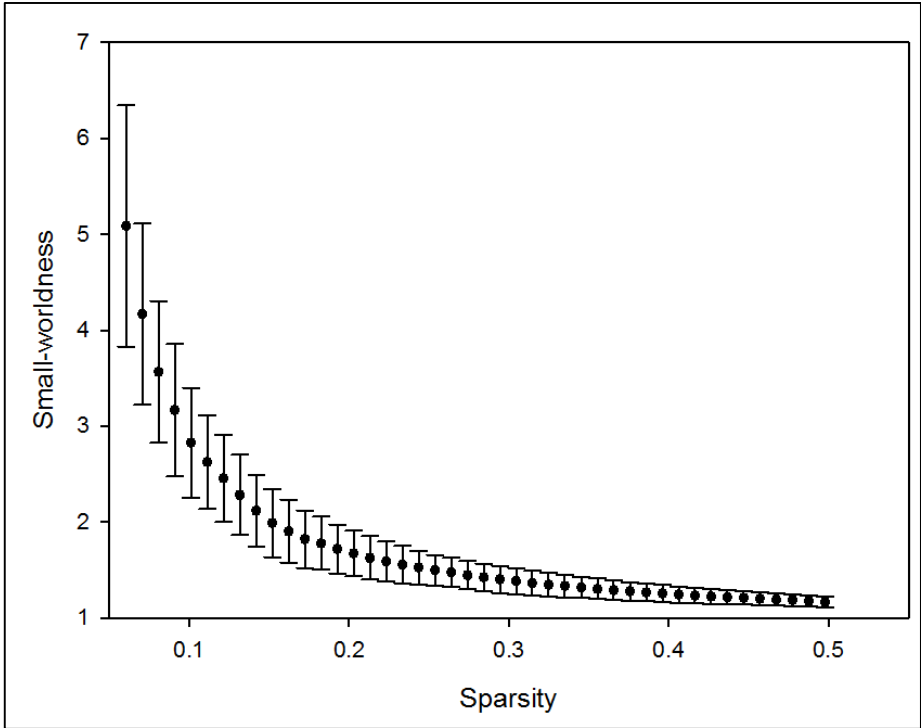


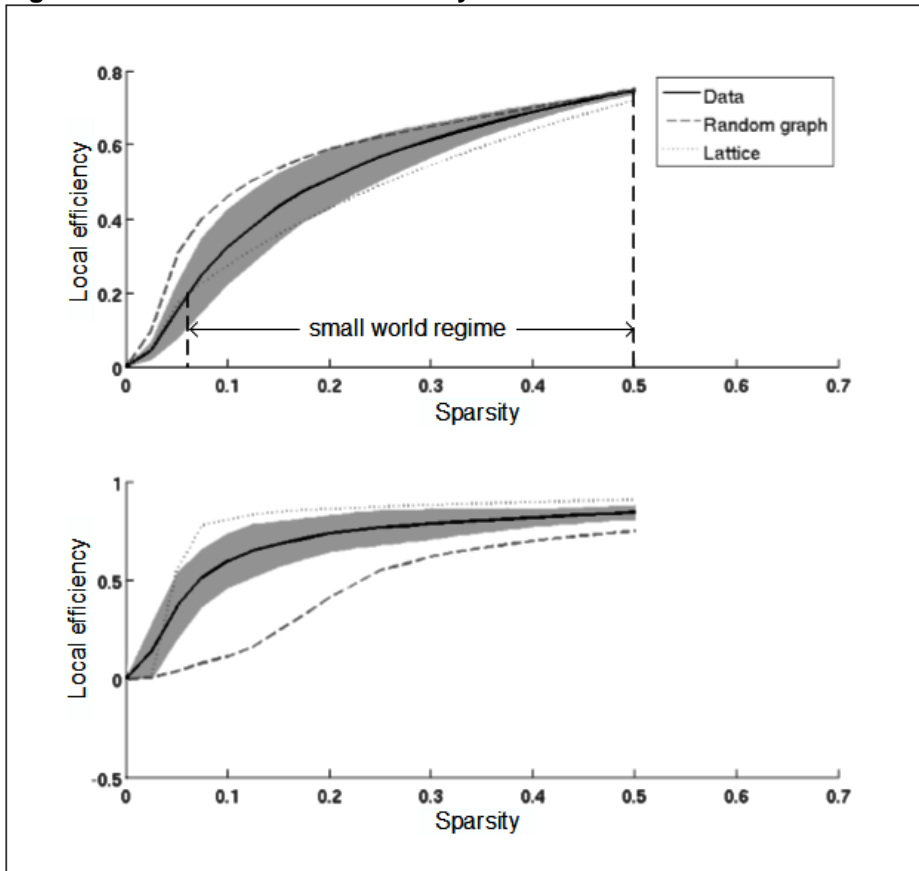
Figure (A) shows the functional brain network of all participants ($n = 104$). Figure (B) demonstrates the functional brain network of the subjects with lowest PSQI global scores ($n=5$, range 0-1). Figure (C) shows the functional brain network of the subjects with highest PSQI global scores ($n=5$, range 10-12).

Figure 3. Small-worldness of the Functional Brain Network



Small-worldness are shown as a function of sparsity ($n = 104$).

Figure 4. Global and Local Efficiency of the Brain Network



Global and local efficiency as a function of sparsity (S) for the brain network, a random graph, a regular lattice. The small-world regime is defined as the range of sparsity $0.06 \leq S \leq 0.50$.

3. PSQI 점수와 네트워크 전역 파라미터 사이의 상관 관계

네트워크의 전역 파라미터(global parameter)들과 PSQI 점수 사이의 상관 관계를 분석한 결과는 표 7 과 같다. 평균 차수와 PSQI 수면의 질 점수가 음의 상관관계를 나타냈다(표준화 회귀계수 = -0.198, $p = 0.014$). 그러나 평균 차수와 PSQI 총점의 관계는 유의미하지 않았다(표준화 회귀계수 = -0.093, $p = 0.354$). 다른 전역 파라미터들과 PSQI 수면의 질 및 총점 사이의 관계도 유의미하지 않았다.

Table 7. Association among Global Parameters and PSQI Scores

Variable		Sleep Quality Score	Global Score
Mean Degree	Beta	-0.198	-0.093
	p	0.014*	0.354
Normalized Clustering Coefficient	Beta	0.075	0.075
	p	0.458	0.457
Normalized Characteristic Path Length	Beta	0.062	-0.128
	p	0.538	0.202
Small-worldness	Beta	0.066	0.116
	p	0.516	0.252
Global Efficiency	Beta	-0.005	0.002
	p	0.960	0.986
Mean Local Efficiency	Beta	0.089	-0.045
	p	0.370	0.655
Mean Betweenness Centrality	Beta	0.038	-0.091
	p	0.704	0.365

Beta coefficients are adjusted for age and sex.

PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

* $p < 0.05$

4. PSQI 점수와 꼭짓점 파라미터 사이의 상관 관계

전역 파라미터 분석에서 평균 차수와 수면의 질 점수 사이에 유의미한 관계가 발견되어, 각 꼭짓점 별 차수와 PSQI 수면의 질 및 총점 사이의 회귀 분석을 실시하였다.

PSQI 수면의 질 점수에 대하여 분석하였을 때, 양쪽 중심엽소엽(paracentral lobule)에서 꼭짓점의 차수와 PSQI 수면의 질 점수 사이에 유의미한 양의 상관 관계가 나타났다(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.272, $p = 0.004$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.238, $p = 0.011$).

PSQI 총점에 대하여 분석하였을 때, 오른쪽 상전두회(superior frontal gyrus)의 배외측(dorsolateral) 부분(표준화 회귀계수 = 0.232, $p = 0.015$), 오른쪽 보조운동영역(supplementary motor area)(표준화 회귀계수 = 0.220, $p = 0.024$), 양쪽 중심엽소엽(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.298, $p = 0.002$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.309, $p = 0.001$), 양쪽 해마(왼쪽 표준화 회귀계수 = -0.200, $p = 0.039$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = -0.202, $p = 0.035$), 왼쪽 편도체(표준화 회귀계수 = -0.232, $p = 0.013$) 꼭짓점에서 차수와 PSQI 총점 사이에 유의미한 상관 관계가 나타났다.

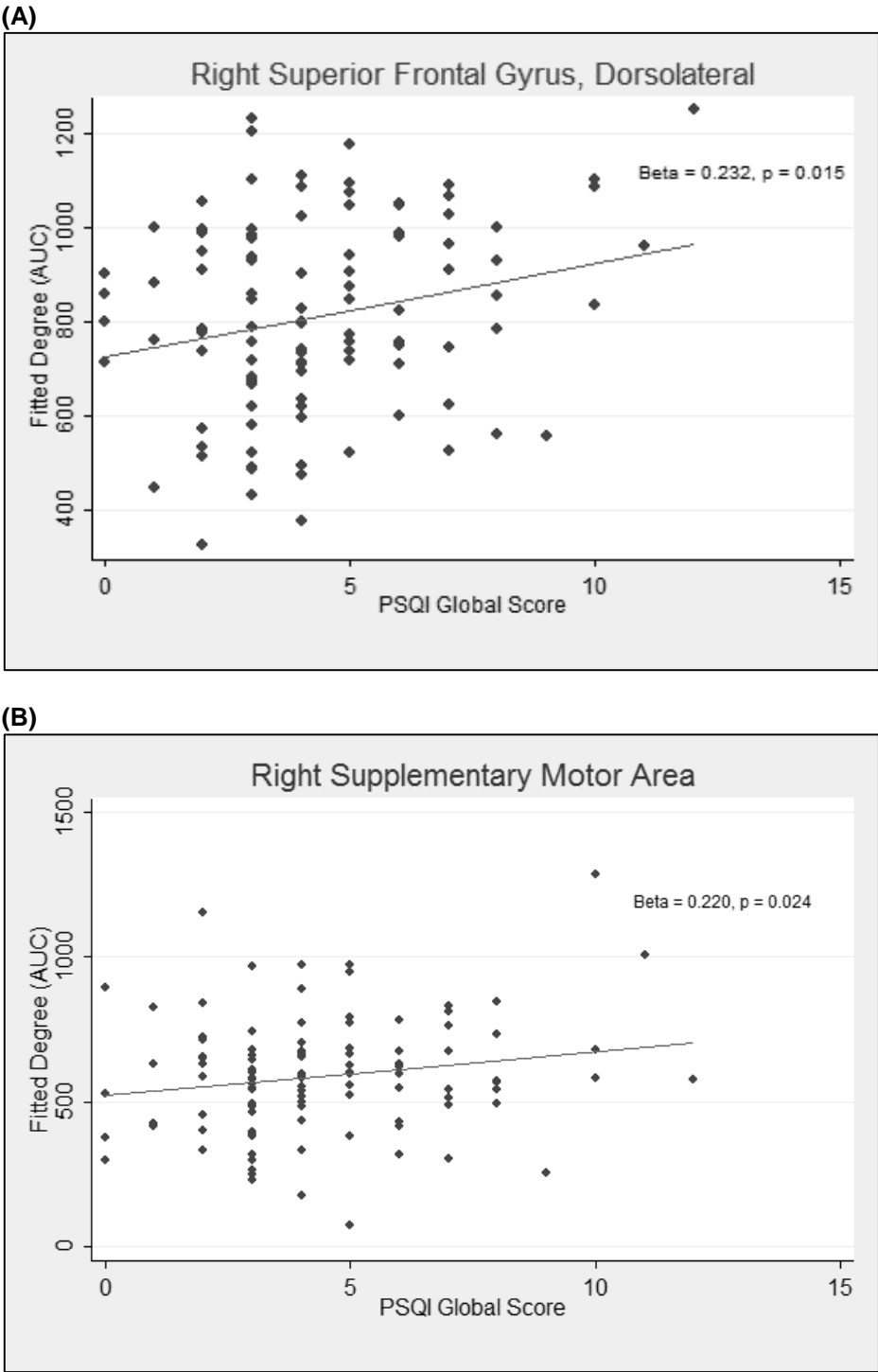
Table 8. Association among Nodal Degrees and PSQI Scores

Lobe	Node	Value	Sleep Quality Score	Global Score
Frontal	Right Superior Frontal Gyrus (Dorsolateral)	Beta	0.110	0.232
		p	0.256	0.015*
	Right Supplementary Motor Area	Beta	0.121	0.220
		p	0.217	0.024*
	Left Paracentral Lobule	Beta	0.272	0.298
		p	0.004**	0.002**
	Right Paracentral Lobule	Beta	0.238	0.309
		p	0.011*	0.001**
Limbic	Left Hippocampus	Beta	-0.081	-0.200
		p	0.409	0.039*
	Right Hippocampus	Beta	-0.058	-0.202
		p	0.553	0.035*
	Left Amygdala	Beta	-0.144	-0.232
		p	0.126	0.013*

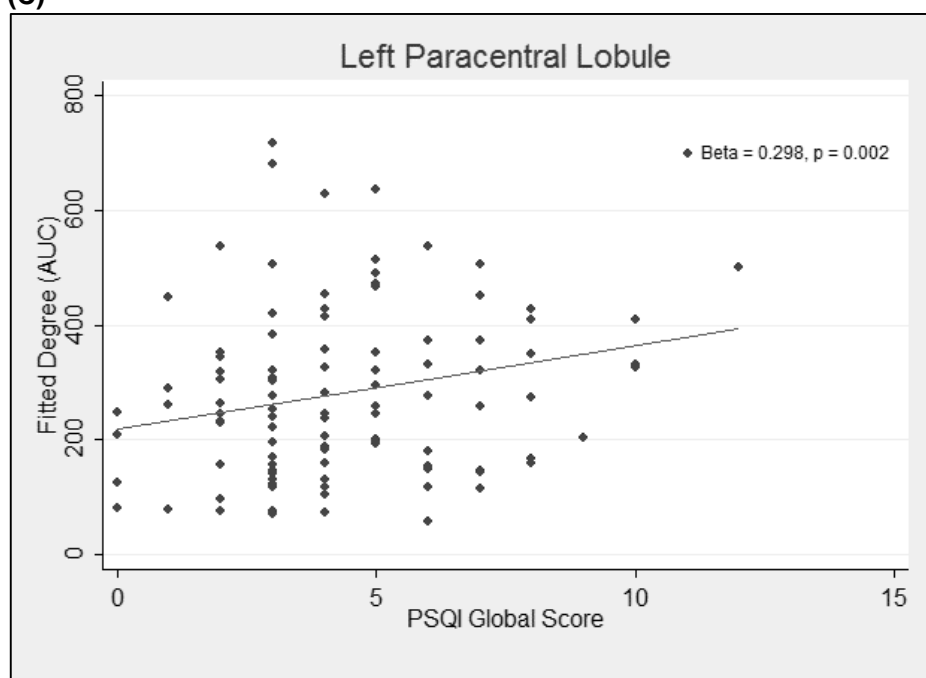
Beta coefficients are adjusted for age and sex.

* p < 0.05, ** p < 0.01

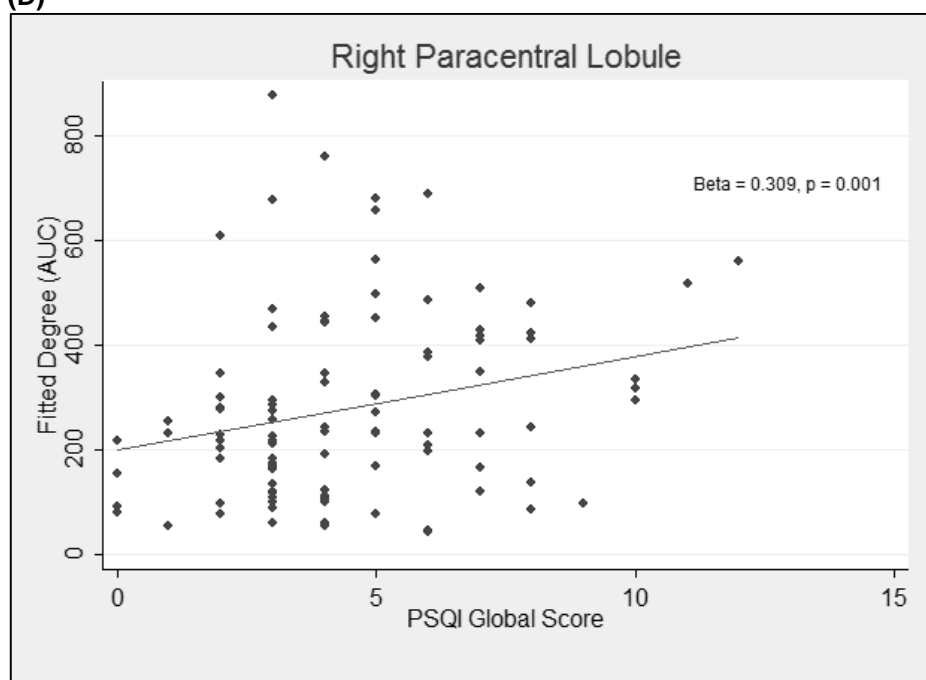
Figure 5. Scatter Plots Showing Association Patterns of Nodal Degree and Pittsburgh Sleep Quality Index Global Score



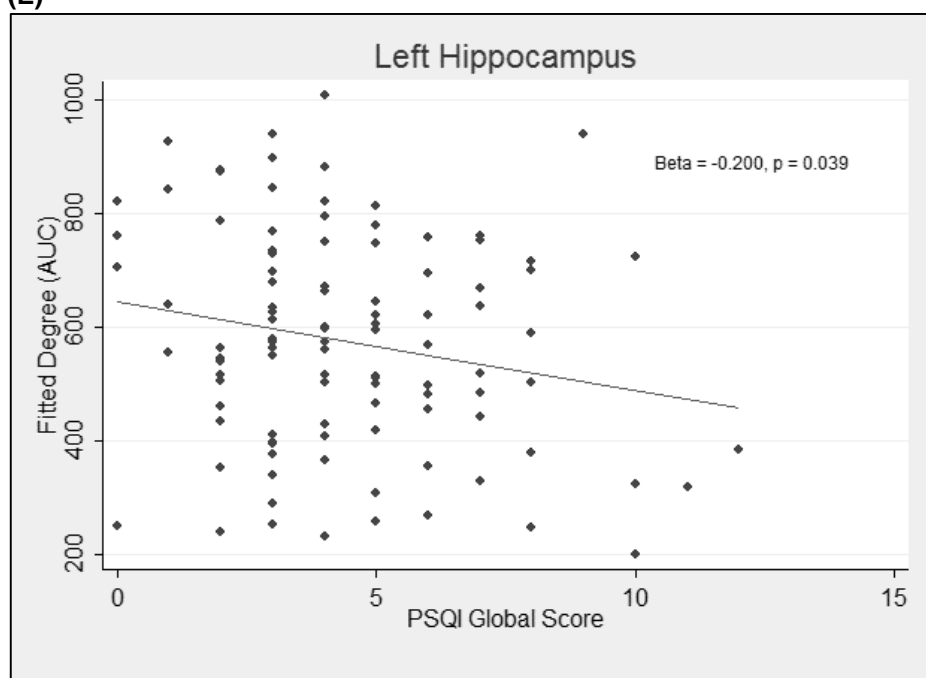
(C)



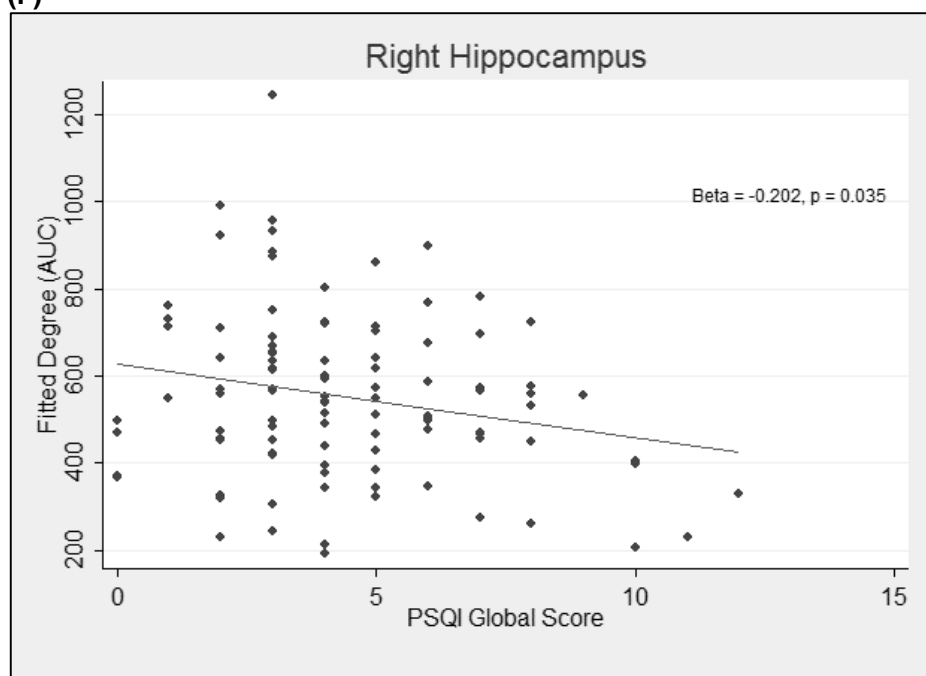
(D)



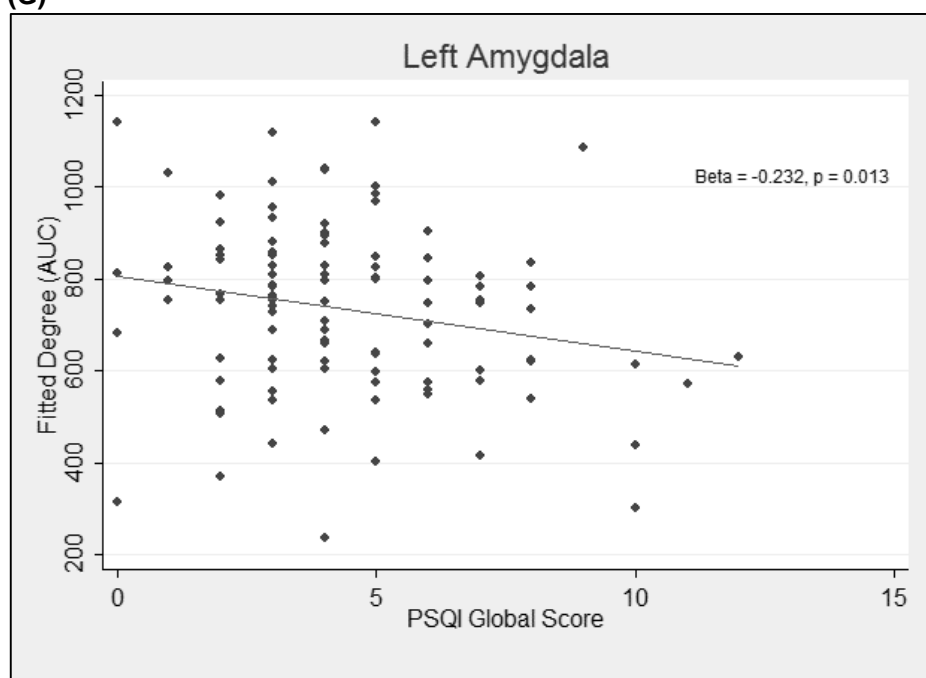
(E)



(F)



(G)



Degree is adjusted for age and sex.

AUC, area under the curve; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

5. PSQI 점수와 성별의 상호작용

전역 파라미터 및 꼭짓점 파라미터에서 통계적으로 유의미했던 상관 관계에 대하여 PSQI 점수와 성별의 상호작용 항이 유의미한지 분석하였다. 그 결과 어떠한 상관 관계에서도 PSQI 점수와 성별의 상호작용이 유의미하지 않았다.

6. 민감도 분석

전역 파라미터 분석 결과에 대하여 HDRS 에서 수면 평가 문항을 제외한 총점, HARS 에서 수면 평가 문항을 제외한 총점, 우세손, framewise displacement 를 공변량으로 포함한 민감도 분석 결과는 표 9 와 같다. 전역 파라미터 분석에서는 모든 추가적 공변량에 대하여 PSQI 수면의 질 점수와 평균 차수의 관계가 유의하게 나타났다. 또한 PSQI 수면의 질 점수에서 최고점인 3 점을 기록한 참여자가 1 명 있었는데, 이 1 명을 제외하고 분석하였을 때도 PSQI 수면의 질 점수와 평균 차수의 관계가 유의하였다(표준화 회귀계수 = -0.213, $p = 0.032$).

꼭짓점 파라미터에 대한 민감도 분석은 전역 파라미터의 민감도 분석과 동일한 공변량과 함께 평균 차수를 공변량으로 추가하였다. 꼭짓점 파라미터 분석에서는 HDRS 점수와 HARS 점수에 대하여 일부 유의하지 않은 상관관계가 있었지만, 근사 유의수준은 유지되었다. PSQI 수면의 질 점수에서 3 점을 기록한 참여자 1 명을 제외하였을 때에도 PSQI 수면의 질 점수와 양측 중심옆소엽의 차수의 관계가 유의하였다(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.278, $p = 0.007$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.277, $p = 0.009$).

Table 9. Results from Sensitivity Analyses (continued on the next page)

Relationship	Additional Covariate	Beta	p
PSQI Sleep Quality Score - Mean Degree	Main Model	-0.198	0.014*
	HDRS Score [†]	-0.253	0.031*
	HARS Score [†]	-0.258	0.021*
	Handedness [‡]	-0.201	0.047*
	Head Motion	-0.226	0.023*
PSQI Sleep Quality Score - Degree of Left Paracentral Lobule	Main Model	0.272	0.004*
	HDRS Score [†]	0.273	0.013*
	HARS Score [†]	0.263	0.013*
	Handedness [‡]	0.274	0.004*
	Head Motion	0.249	0.008*
	Mean Degree	0.298	0.002*
PSQI Sleep Quality Score - Degree of Right Paracentral Lobule	Main Model	0.238	0.011*
	HDRS Score [†]	0.143	0.122
	HARS Score [†]	0.198	0.018*
	Handedness [‡]	0.240	0.010*
	Head Motion	0.213	0.020*
	Mean Degree	0.279	0.003*

Table 9. Results from Sensitivity Analyses (continued from the previous page)

PSQI Global Score - Degree of Right Superior Frontal Gyrus (Dorsolateral)	Main Model	0.232	0.015*
	HDRS Score [†]	0.173	0.076
	HARS Score [†]	0.177	0.054
	Handedness [‡]	0.234	0.015*
	Head Motion	0.236	0.014*
	Mean Degree	0.220	0.019*
PSQI Global Score - Degree of Right Supplementary Motor Area	Main Model	0.220	0.024*
	HDRS Score [†]	0.327	0.002*
	HARS Score [†]	0.295	0.004*
	Handedness [‡]	0.219	0.025*
	Head Motion	0.218	0.026*
	Mean Degree	0.215	0.028*
PSQI Global Score - Degree of Left Paracentral Lobule	Main Model	0.298	0.002*
	HDRS Score [†]	0.291	0.005*
	HARS Score [†]	0.283	0.004*
	Handedness [‡]	0.301	0.001*
	Head Motion	0.288	0.002*

Table 9. Results from Sensitivity Analyses (continued from the previous page)

PSQI Global Score - Degree of Left Paracentral Lobule	Mean Degree	0.307	0.001*
PSQI Global Score - Degree of Right Paracentral Lobule	Main Model	0.309	0.001*
	HDRS Score [†]	0.245	0.014*
	HARS Score [†]	0.282	0.004*
	Handedness [‡]	0.313	0.001*
	Head Motion	0.299	0.001*
	Mean Degree	0.326	<0.001*
PSQI Global Score - Degree of Left Hippocampus	Main Model	-0.200	0.039*
	HDRS Score [†]	-0.205	0.056
	HARS Score [†]	-0.198	0.054
	Handedness [‡]	-0.195	0.048*
	Head Motion	-0.206	0.034*
	Mean Degree	-0.205	0.036*
PSQI Global Score - Degree of Right Hippocampus	Main Model	-0.202	0.035*
	HDRS Score [†]	-0.218	0.040*
	HARS Score [†]	-0.187	0.066

Table 9. Results from Sensitivity Analyses (continued from the previous page)

PSQI Global Score - Degree of Right Hippocampus	Handedness [‡]	-0.201	0.038*
	Head Motion	-0.212	0.025*
	Mean Degree	-0.210	0.030*
PSQI Global Score - Degree of Left Amygdala	Main Model	-0.232	0.013*
	HDRS Score [†]	-0.161	0.110
	HARS Score [†]	-0.177	0.068
	Handedness [‡]	-0.233	0.012*
	Head Motion	-0.234	0.013*
	Mean Degree	-0.225	0.016*

HDRS, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; HARS, 14-item Hamilton Anxiety Rating Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

* $p < 0.05$

[†] Items assessing sleep problems were excluded.

[‡] There was one missing data for this variable.

고찰

1. 연구 결과 요약

본 연구는 수면 장애가 없는 정상인에서 휴지기 기능적 자기공명영상을 이용하여 그래프 이론에 따른 뇌 네트워크를 구축하고, 수면의 질에 따른 네트워크 파라미터의 변화를 분석하였다. 그 결과 네트워크 전역 파라미터 분석에서는 PSQI 수면의 질 점수가 높을수록 네트워크 평균 차수가 감소하는 것으로 나타났다. 꼭짓점 파라미터 분석에서는 PSQI 수면의 질 점수가 높을수록 양쪽 중심엽소엽의 차수가 높았다. 또한 PSQI 총점이 높을수록 상전두회 배외측 부분, 보조운동영역, 중심엽소엽 등 전두엽 영역에서는 차수의 증가가 관찰되었고, 해마, 편도체 등의 변연계 영역에서는 차수의 감소가 관찰되었다.

차수는 한 꼭짓점에 연결된 변의 개수로 정의되며, 차수가 높을수록 해당 꼭짓점이 네트워크에서 중요한 역할을 할 가능성이 높아진다(Rubinov and Sporns, 2010). 차수는 네트워크 분석에서 가장 기본이 되는 파라미터로서 기능적 연결성의 정도를 직관적으로 표현한다(Rubinov and Sporns, 2010). 최근 주요우울장애(Zhang, et al., 2011), 강박충동장애(Shin, et al., 2013),

조현병(Liu, et al., 2008) 등의 여러 질환군을 대상으로 한 뇌 기능적 네트워크 연구에서 평균 차수 또는 여러 영역의 꼭짓점 차수가 정상군에 비하여 유의미하게 변화한 것으로 나타나 차수는 네트워크의 특성을 파악할 수 있는 중요한 지표로 여겨지고 있다. 본 연구에서 전두엽 여러 영역에서 차수가 일관되게 증가하고, 변연계 여러 영역에서 차수가 일관되게 감소한 것은 네트워크의 연결성에 근본적인 변화가 있음을 시사하는 것이다.

2. 네트워크 파라미터 분석에 대한 고찰

전역 파라미터 분석 결과 **PSQI** 수면의 질 점수가 낮을수록 네트워크의 평균적 연결성이 감소하는 것으로 나타났으나, **PSQI** 총점에 대해서는 유의미한 상관 관계가 나타나지 않았다. 이는 수면의 질이 상대적으로 낮게 평가되었다 하더라도 수면 장애가 없는 정상군이기 때문에, 수면의 질 변이의 차이가 크지 않았기 때문일 수 있다. 또한 특정 영역의 기능적 연결성 감소가 다른 영역의 기능적 연결성 증가로 보충되는 메커니즘에 의해 전체적인 연결성의 변화는 적게 나타난 결과일 수 있다.

각 꼭짓점별 파라미터 분석 결과의 전반적 특징은 변연계 구조물의 차수 감소와 피질 영역의 차수 증가로 요약될 수 있다. 수면의 질이 낮은 참여자에서 편도체의 차수가 감소한 것은 불면증 환자의 편도체와 여러 영역 간 기능적 연결성의 강도가 감소했다는 기존 연구 결과와 유사한 것이다. Huang 등의 연구에서는 불면증 환자에서 편도체와 섬엽, 선조체(striatum), 시상(thalamus) 사이의 기능적 연결성의 강도가 감소함이 보고되었다(Huang 2012). Motomura 등의 연구에서는 정상인에서 수면이 부족할수록 편도체와 전측대상피질 사이의 기능적 연결성이 감소하였다(Motomura, et al., 2013).

편도체와 해마는 안와전전두엽피질, 내측전전두엽피질, 대상피질(cingulate cortex), 섬엽, 선조체, 시상, 시상하부(hypothalamus) 등의 영역과 함께 정서 처리를 담당하는 회로를 구성한다(Phillips, et al., 2003, Price and Drevets, 2010). 그 중 편도체는 동물 연구와 인간 연구를 통하여 정서 처리 회로에서 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Phillips, et al., 2003, Price and Drevets, 2010). 본 연구에서 나타난 편도체의 연결성 감소는 정서 처리 회로의 기능 이상을 시사하는 것이다.

그러나 편도체의 연결성 감소가 수면의 질 저하의 위험인자인지, 결과인지는 분명하지 않다. 인지적, 심리적 과각성이 스트레스로 인한 불면증의 위험인자라는 연구도 있지만(Fernandez-Mendoza, et al., 2010), 수면 박탈 실험에서 부정적 정서 자극에 편도체와 내측 전전두엽의 기능적 연결성이 감소하였다는 연구도 있다(Yoo, et al., 2007). 추후 편도체와 수면의 질과의 인과 관계에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

변연계에서 기억과 정서 기능과 연관된 또 다른 구조물인 해마에서도 기능적 연결성이 감소하였다. 정상인에서 약간의 수면 부족만으로도 해마의 활성화와 기억력은 떨어진다고(Van Der Werf, et al., 2009). 또한 해마는 깨어있을 때 보다 수면 중에 더 활성화가 올라간다(Ylinen, et al., 1995, Buzsaki, 1998). 동물 연구에서는 단기적인 수면 박탈이 해마의 신경 발생을 감소시키는 것으로

나타났다(Mirescu, et al., 2006). 이 때문에 수면의 질 저하는 해마의 구조와 기능에 부정적인 영향을 미칠 것으로 생각되어 왔다. 정상인을 대상으로 한 자기공명분광영상 연구에서 해마의 신경화학적 변화가 클수록 수면의 질이 저하되는 것으로 보고되었다(Cross, et al., 2013). 또한 불면증 환자에서 해마의 부피에 대한 연구는 아직 논란이 있기는 하지만, 일부 연구에서 해마의 부피가 줄어들었으며(Riemann, et al., 2007, Noh, et al., 2012), 해마의 부피가 작을수록 불면 증상은 심하고 기억 기능이 저하된 것으로 나타났다(Noh, et al., 2012). 추후 정상인에서의 수면의 질에 따른 해마의 구조적, 기능적 변화에 대한 합의를 이끌어내기 위한 후속 연구가 더 필요하다.

피질 영역에서는 모두 전두엽에 포함되는 상전두회 배외측 부분, 보조운동영역, 중심옆소엽에서 수면의 질이 낮을수록 기능적 연결성이 높았다. 이러한 결과는 최근 정상인을 대상으로 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation)과 뇌파검사(electroencephalography)를 이용하여 수면 박탈과 회복 조건에서 뇌 피질의 흥분도를 분석한 결과와 비교될 수 있는데, 수면 박탈 조건에서는 전두엽 피질의 흥분도가 상승하였다가, 회복기에는 전두엽 피질의 흥분도가 다시 감소하였다(Huber, et al., 2013). 또한 불면증 환자에서는 수면 도중 전두엽 피질의 각성 상태가 증가하였다고 보고되었다(Krystal, et al., 2002, Corsi-Cabrera,

et al., 2012). 이와 같은 전두엽 피질의 각성 증가는 수면이 깊지 못하다고 느끼는 원인이 될 수 있다(Fernandez-Mendoza, et al., 2011, Vgontzas, et al., 2013).

수면의 질 저하와 상전두회 배외측 부분의 차수 증가와의 관계는 상전두회 배외측 부분의 실행 기능과 정서 조절 기능 두 가지 측면에서 해석될 수 있다. 정상인에서 수면 박탈 후 전전두엽의 기능을 요구하는 인지 기능 검사를 수행하고 기능적 자기공명영상을 촬영한 연구에서, 검사 수행 능력은 떨어지지만 전전두엽의 활성화도는 오히려 증가하였다(Drummond, et al., 2000). 이같은 결과에 대하여 Drummond 등은 전전두엽 기능이 떨어지는 것을 보충하기 위한 항상성 유지 메커니즘으로 해석하였다(Drummond, et al., 2000).

또 다른 기능적 자기공명영상 연구에서는 정상인에서 수면 박탈 후 상전두회 배외측 부분과 상측 결합부(dorsal nexus) 사이의 기능적 연결성이 강화된 것으로 나타났다(Bosch, et al., 2013). 상전두회 배외측 영역은 정상인에서 부정적인 정서를 조절하는데에 관여하는 것으로 알려져 있다(Feder, et al., 2009, Ochsner and Gross, 2005). 수면 부족이 부정적 정서에 대한 취약성을 증가시킨다는 점을 고려하였을 때(Williams, et al., 2013), 상전두회 배외측의 기능적 연결성 증가는 수면 부족과 연관된 부정적 정서 처리에 대한 하향식 조절 기능의 증가로 해석될 수 있다(Bosch, et

al., 2013). 이같은 해석은 정상인을 대상으로 한 양전자단층촬영 연구에서 슬픈 감정을 억제하는 조건에서 상전두회 배외측 영역의 활성이 증가하였다는 결과로서 간접적으로 지지된다(Levesque, et al., 2003). 선행 연구의 결과를 종합하였을 때 상전두회 배외측 영역의 차수 증가는 수면의 질이 저하되었을 때 인지 기능의 저하를 보충하고 부정적인 감정에 대한 처리 기능이 강화되는 방향으로 네트워크가 재구성되었음을 시사한다.

본 연구에서 나타난 수면의 질 저하에 따른 보조운동영역의 기능적 연결성의 증가와 유사한 연구 결과로서, 불면 증상이 있는 정상인에서 보조운동영역과 감각영역 사이의 기능적 연결성의 강도가 증가했다는 보고가 있었고(Killgore, et al., 2013a), Huang 등의 연구에서는 불면증 환자에서 보조운동영역과 강하게 연결된 전운동영역과 편도체 사이의 기능적 연결성이 PSQI 점수와 양의 상관관계를 보였다(Huang, et al., 2012).

스트레스는 수면의 질과 밀접하게 연관되어 있다. 스트레스가 수면의 질을 저하시키기도 하고(Akerstedt, et al., 2012), 수면의 질 저하가 스트레스의 원인이 되기도 한다(Prather, et al., 2013). 보조운동영역은 행동을 준비하고 실행하는 기능에 중요한 영역으로서(Remy, et al., 1994), 위협적인 상황이나 자극을 피하기 위하여 준비하는 과정에서 활성화 된다. 수면 부족이 신체의 내적 위협으로 간주될 수 있다는 점을 고려하였을 때, 보조운동영역의

차수 증가는 수면 부족으로 인한 스트레스에 적응하는 반응을 반영하는 것일 수 있다(Huang, et al., 2012). 정상인을 대상으로 한 수면 박탈 실험에서는 반응 속도와 정신운동성 기능의 저하가 일관되게 보고되었다(Vgontzas, et al., 2004). 그러나 불면증 환자에서는 이러한 기능 손상이 관찰되지 않았다(Riemann, et al., 2010). 이 두 가지 연구 결과는 만성적인 수면 부족에서 정신운동성 기능 저하를 보상하는 메커니즘이 작동하였을 가능성을 시사한다.

중심엽소엽은 불면증 환자에서 회백질의 밀도의 이상이 보고된 바 있다(Altena, et al., 2010). 불면증에서 중심엽소엽의 이상은 느린 뇌파의 전파 경로를 방해하여 수면 유지에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Murphy, et al., 2009). 또한 정상인에서 24 시간 동안 수면이 박탈된 경우 기능적 자기공명영상으로 분석한 regional homogeneity 가 증가한 것으로 보고되었다(Dai, et al., 2012). 중심엽소엽의 기능적 활성화는 활기와 부적 상관관계를 갖는다(Murphy, et al., 2009). 본 연구에서 나타난 중심엽소엽의 기능적 연결성 증가는 수면의 질 저하로 활기가 저하된 영향으로 생각된다.

민감도 분석에서는 우울과 불안 정도, 우세손, 자기공명영상 촬영 중의 머리 움직임, 개인별 네트워크의 평균 차수가 대체로 본 연구 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 우울과 불안 정도가 오른쪽 상전두회 배외측 부분, 양쪽 해마의 차수와

PSQI 총점 사이의 상관 관계에는 영향을 미쳤다. 그러나 군사적
유의수준은 유지되었고 참여자들의 HDRS 와 HARS 점수가 모두
정상 범위이었기 때문에, 이러한 결과가 차수와 PSQI 총점 사이의
상관 관계에 대한 신뢰성을 떨어뜨리는 것은 아닌 것으로 생각된다.

3. 본 연구의 장점 및 의의

본 연구는 불면증 환자 또는 정상인에 대한 수면의 질 연구에서 그래프 이론에 기반한 네트워크 분석 방법을 적용한 최초의 연구이다. 기존 연구들이 특정 영역의 기능적 활성화 및 특정 영역 사이의 기능적 연결성의 강도만을 분석했다면, 본 연구는 각 영역이 다른 모든 영역들과 어떻게 네트워크를 이루고 있는지 그 위상학적 특징을 분석했다는 점에서 의의가 있다. 또한 뇌영상 연구에서는 비교적 많은 수의 (104 명) 참여자를 대상으로 했다는 점도 장점이라 할 수 있다.

본 연구는 수면의 질이 떨어질 경우 전두엽 피질에 속하는 여러 영역의 기능적 연결성은 증가하면서, 동시에 편도체와 해마의 기능적 연결성은 떨어짐을 보고하였다. 이러한 결과는 수면의 질에 따른 뇌 기능적 네트워크의 통합적이고 역동적인 변화 모델에 대한 단서를 제시하는 것이다.

4. 본 연구의 한계점 및 추후 연구 방향

방법론적 측면에서 휴지기 기능적 자기공명영상을 이용한 기능적 연결성 연구에는 한계점이 있다. 첫 번째는 뇌영상 데이터에 포함된 생리적 노이즈의 영향을 완전히 배제하기는 어렵다는 점이다. 본 연구에서는 뇌영상 데이터에 대한 전처리 과정에서 호흡 및 심장 박동에 의한 영향을 배제하기 위하여 **band-pass filter** 를 적용하였지만, 생리적 노이즈가 완전히 제거되지 않아 저주파 대역의 기능적 연결에 대한 민감도가 낮아졌을 가능성을 배제할 수 없다(Lowe, et al., 1998). 두 번째로 본 연구에서 분석한 기능적 연결성은 영역 간 **BOLD** 신호의 상관 관계일 뿐 인과 관계를 반영하지는 않는다.

수면의 질을 정량화하는 방법으로 **PSQI** 설문지를 이용한 참여자의 주관적 보고에 의존했다는 점도 한계점이다.

수면다원검사(polysomnography)나 활동기록장치(actigraphy) 등을 이용한 객관적인 수면의 질 측정이 주관적인 수면의 질과 종종 일치하지 않는 경우도 있다(Vitiello, et al., 2004). 그러나 본 연구의 참여자들은 불면증으로 진단되지 않은 정상군이기 때문에, 수면의 질에 대한 객관적인 평가보다, 주관적인 평가가 삶의 질에 더 중요한 의미를 갖는다(Prause, et al., 2003).

본 연구는 단면적 연구였기 때문에 수면의 질과 뇌 기능적 네트워크 사이의 인과 관계를 파악하기 위해서는 종적 추적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 구조적 자기공명영상 또는 확산텐서영상 등의 분석을 통해, 본 연구에서 확인된 기능적 네트워크의 변화가 구조적 네트워크의 변화와는 어떤 관계를 갖는지 분석하는 것도 필요할 것이다. 더 나아가 불면증 환자에 대한 구조적, 기능적 네트워크 연구도 임상적으로 중요한 의미를 가질 것이다.

참 고 문 헌

1. Klink ME, Quan SF, Kaltenborn WT and Lebowitz MD (1992) Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. Arch Intern Med 152:1634-1637.
2. Ohayon M (2001) Prevalence, diagnosis and treatment of chronic insomnia in the general population. In: Proceedings of the satellite symposium new developments in the treatment of insomnia—Do they really have any impact on primary health care setting? Medical Forum International, Zeist.
3. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H and Morin CM (2012) Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. Sleep Med Rev 16:83-94.
4. Goel N, Rao H, Durmer JS and Dinges DF (2009) Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Semin Neurol 29:320-339.
5. Tempesta D, Couyoumdjian A, Curcio G, Moroni F, Marzano C, De Gennaro L and Ferrara M (2010) Lack of sleep affects the evaluation of emotional stimuli. Brain Res Bull 82:104-108.
6. Williams PG, Cribbet MR, Rau HK, Gunn HE and Czajkowski LA (2013) The effects of poor sleep on cognitive, affective,

and physiological responses to a laboratory stressor. *Ann Behav Med* 46:40-51.

7. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C and Riemann D (2011) Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 135:10-19.

8. Johnson EO, Roth T and Breslau N (2006) The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 40:700-708.

9. Akerstedt T, Fredlund P, Gillberg M and Jansson B (2002) A prospective study of fatal occupational accidents -- relationship to sleeping difficulties and occupational factors. *J Sleep Res* 11:69-71.

10. Bonnet MH and Arand DL (2010) Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev* 14:9-15.

11. Edinger JD and Means MK (2005) Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev* 25:539-558.

12. Riemann D, Voderholzer U, Spiegelhalder K, Hornyak M, Buysse DJ, Nissen C, Hennig J, Perlis ML, van Elst LT and Feige B (2007) Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study. *Sleep* 30:955-958.

13. Taki Y, Hashizume H, Thyreau B, Sassa Y, Takeuchi H, Wu K, Kotozaki Y, Nouchi R, Asano M, Asano K, Fukuda H and Kawashima R (2012) Sleep duration during weekdays affects

hippocampal gray matter volume in healthy children. *Neuroimage* 60:471-475.

14. Noh HJ, Joo EY, Kim ST, Yoon SM, Koo DL, Kim D, Lee GH and Hong SB (2012) The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia. *J Clin Neurol* 8:130-138.

15. Winkelman JW, Benson KL, Buxton OM, Lyoo IK, Yoon S, O'Connor S and Renshaw PF (2010) Lack of hippocampal volume differences in primary insomnia and good sleeper controls: an MRI volumetric study at 3 Tesla. *Sleep Med* 11:576-582.

16. Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD, van den Heuvel OA and Van Someren EJ (2010) Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry* 67:182-185.

17. Spiegelhalder K, Regen W, Baglioni C, Kloppel S, Abdulkadir A, Hennig J, Nissen C, Riemann D and Feige B (2013) Insomnia does not appear to be associated with substantial structural brain changes. *Sleep* 36:731-737.

18. Winkelman JW, Plante DT, Schoerning L, Benson K, Buxton OM, O'Connor SP, Jensen JE, Renshaw PF and Gonenc A (2013) Increased Rostral Anterior Cingulate Cortex Volume in Chronic Primary Insomnia. *Sleep* 36:991-998.

19. Stoffers D, Moens S, Benjamins J, van Tol MJ, Penninx BW, Veltman DJ, Van der Wee NJ and Van Someren EJ

(2012) Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints? *Front Neurol* 3:105.

20. Killgore WD, Schwab ZJ, Kipman M, DelDonno SR and Weber M (2012) Voxel-based morphometric gray matter correlates of daytime sleepiness. *Neurosci Lett* 518:10-13.

21. Weber M, Webb CA, Deldonno SR, Kipman M, Schwab ZJ, Weiner MR and Killgore WD (2013) Habitual 'sleep credit' is associated with greater grey matter volume of the medial prefrontal cortex, higher emotional intelligence and better mental health. *J Sleep Res* 22:527-534.

22. Spiegelhalder K, Regen W, Baglioni C, Riemann D and Winkelmann JW (2013) Neuroimaging studies in insomnia. *Curr Psychiatry Rep* 15:405.

23. Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, Voorn TA, Rombouts SA, Kuijter JP and Van Someren EJ (2008) Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep* 31:1271-1276.

24. Drummond SP, Walker M, Almklov E, Campos M, Anderson DE and Straus LD (2013) Neural correlates of working memory performance in primary insomnia. *Sleep* 36:1307-1316.

25. Nofzinger EA, Nissen C, Germain A, Moul D, Hall M, Price JC, Miewald JM and Buysse DJ (2006) Regional cerebral metabolic correlates of WASO during NREM sleep in insomnia. *J Clin Sleep Med* 2:316-322.

26. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM and Kupfer DJ (2004) Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 161:2126-2128.
27. McEwen BS and Wingfield JC (2003) The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 43:2-15.
28. Gujar N, Yoo SS, Hu P and Walker MP (2010) The unrested resting brain: sleep deprivation alters activity within the default-mode network. *J Cogn Neurosci* 22:1637-1648.
29. De Havas JA, Parimal S, Soon CS and Chee MW (2012) Sleep deprivation reduces default mode network connectivity and anti-correlation during rest and task performance. *Neuroimage* 59:1745-1751.
30. Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, Ding Y, Lu J, Wang Y and Li K (2012) Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol* 81:1288-1295.
31. Killgore WD (2013b) Self-reported sleep correlates with prefrontal-amygdala functional connectivity and emotional functioning. *Sleep* 36:1597-1608.
32. Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Hida A, Moriguchi Y, Higuchi S and Mishima K (2013) Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. *PloS one* 8:e56578.

33. Prather AA, Bogdan R and Hariri AR (2013) Impact of sleep quality on amygdala reactivity, negative affect, and perceived stress. *Psychosom Med* 75:350-358.

34. Dai XJ, Gong HH, Wang YX, Zhou FQ, Min YJ, Zhao F, Wang SY, Liu BX and Xiao XZ (2012) Gender differences in brain regional homogeneity of healthy subjects after normal sleep and after sleep deprivation: a resting-state fMRI study. *Sleep Med* 13:720-727.

35. Killgore WD, Schwab ZJ, Kipman M, DelDonno SR and Weber M (2013a) Insomnia-related complaints correlate with functional connectivity between sensory–motor regions. *NeuroReport* 24:233-240.

36. Killgore WD, Schwab ZJ and Weiner MR (2012) Self-reported nocturnal sleep duration is associated with next-day resting state functional connectivity. *Neuroreport* 23:741-745.

37. Drummond SP, Smith MT, Orff HJ, Chengazi V and Perlis ML (2004) Functional imaging of the sleeping brain: review of findings and implications for the study of insomnia. *Sleep Med Rev* 8:227-242.

38. Murck H, Struttman T, Czisch M, Wetter T, Steiger A and Auer DP (2002) Increase in amino acids in the pons after sleep deprivation: a pilot study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychobiology* 45:120-123.

39. Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, Benson KL, O'Connor SP, Wang W and Renshaw PF (2008) Reduced brain GABA

in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep* 31:1499-1506.

40. Plante DT, Jensen JE, Schoerning L and Winkelman JW (2012a) Reduced gamma-aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology* 37:1548-1557.

41. Kakeda S, Korogi Y, Moriya J, Ohnari N, Sato T, Ueno S, Yanagihara N, Harada M and Matsuda T (2011) Influence of work shift on glutamic acid and gamma-aminobutyric acid (GABA): evaluation with proton magnetic resonance spectroscopy at 3T. *Psychiatry Res* 192:55-59.

42. Morgan PT, Pace-Schott EF, Mason GF, Forselius E, Fasula M, Valentine GW and Sanacora G (2012) Cortical GABA levels in primary insomnia. *Sleep* 35:807-814.

43. Plante DT, Jensen JE and Winkelman JW (2012b) The role of GABA in primary insomnia. *Sleep* 35:741-742.

44. Urrila AS, Hakkarainen A, Heikkinen S, Huhdankoski O, Kuusi T, Stenberg D, Hakkinen AM, Porkka-Heiskanen T and Lundbom N (2006) Preliminary findings of proton magnetic resonance spectroscopy in occipital cortex during sleep deprivation. *Psychiatry Res* 147:41-46.

45. Cross NE, Lagopoulos J, Duffy SL, Cockayne NL, Hickie IB, Lewis SJ and Naismith SL (2013) Sleep quality in healthy

older people: Relationship with (1)H magnetic resonance spectroscopy markers of glial and neuronal integrity. *Behav Neurosci* 127:803-810.

46. Harper DG, Plante DT, Jensen JE, Ravichandran C, Buxton OM, Benson KL, O'Connor SP, Renshaw PF and Winkelman JW (2013) Energetic and cell membrane metabolic products in patients with primary insomnia: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4 tesla. *Sleep* 36:493-500.

47. Bassett DS and Bullmore ET (2009) Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol* 22:340-347.

48. Bullmore E and Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 10:186-198.

49. Watts DJ and Strogatz SH (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 393:440-442.

50. van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M and Hulshoff Pol HE (2008) Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage* 43:528-539.

51. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J and Bullmore E (2006) A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci* 26:63-72.

52. He Y, Chen ZJ and Evans AC (2007) Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 17:2407-2419.
53. He Y, Wang J, Wang L, Chen ZJ, Yan C, Yang H, Tang H, Zhu C, Gong Q, Zang Y and Evans AC (2009) Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One* 4:e5226.
54. Kaiser M (2011) A tutorial in connectome analysis: topological and spatial features of brain networks. *Neuroimage* 57:892-907.
55. Van Essen DC and Drury HA (1997) Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J Neurosci* 17:7079-7102.
56. Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, Yu C, Liu H, Liu Z and Jiang T (2008) Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain* 131:945-961.
57. Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M and Greicius MD (2008) Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol* 4:e1000100.
58. Chen ZJ, He Y, Rosa-Neto P, Gong G and Evans AC (2011) Age-related alterations in the modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI. *Neuroimage* 56:235-245.

59. Achard S and Bullmore E (2007) Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol* 3:e17.
60. Rubinov M and Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52:1059-1069.
61. Newman ME (2003) The structure and function of complex networks. *Siam Review* 45:167-256.
62. Humphries MD, Gurney K and Prescott TJ (2006) The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network. *Proc Biol Sci* 273:503-511.
63. Latora V and Marchiori M (2003) Economic small-world behavior in weighted networks. *Eur Phys J B* 32:249-263.
64. Girvan M and Newman ME (2002) Community structure in social and biological networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:7821-7826.
65. Zhang J, Wang J, Wu Q, Kuang W, Huang X, He Y and Gong Q (2011) Disrupted brain connectivity networks in drug-naive, first-episode major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 70:334-342.
66. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR and Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28:193-213.

67. First M, Gibbon M, Spitzer RL and Williams J (1996) User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Research Version. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute
68. Chao-Gan Y and Yu-Feng Z (2010) DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. *Front Syst Neurosci* 4:13.
69. Wu K, Taki Y, Sato K, Hashizume H, Sassa Y, Takeuchi H, Thyreau B, He Y, Evans AC, Li X, Kawashima R and Fukuda H (2013) Topological organization of functional brain networks in healthy children: differences in relation to age, sex, and intelligence. *PLoS One* 8:e55347.
70. Ashburner J and Friston KJ (1999) Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 7:254-266.
71. Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL and Petersen SE (2012) Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 59:2142-2154.
72. Van Dijk KR, Sabuncu MR and Buckner RL (2012) The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage* 59:431-438.
73. Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, Ruparel K, Loughead J, Calkins ME, Eickhoff SB, Hakonarson H, Gur RC, Gur RE and Wolf DH (2013) An improved framework for confound regression

and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage* 64:240-256.

74. Yan CG, Cheung B, Kelly C, Colcombe S, Craddock RC, Di Martino A, Li Q, Zuo XN, Castellanos FX and Milham MP (2013) A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *Neuroimage* 76:183-201.

75. Di Martino A, Yan CG, Li Q, Denio E, Castellanos FX, Alaerts K, Anderson JS, Assaf M, Bookheimer SY, Dapretto M, Deen B, Delmonte S, Dinstein I, Ertl-Wagner B, Fair DA, Gallagher L, Kennedy DP, Keown CL, Keysers C, Lainhart JE, Lord C, Luna B, Menon V, Minshew NJ, Monk CS, Mueller S, Muller RA, Nebel MB, Nigg JT, O'Hearn K, Pelphrey KA, Peltier SJ, Rudie JD, Sunaert S, Thioux M, Tyszka JM, Uddin LQ, Verhoeven JS, Wenderoth N, Wiggins JL, Mostofsky SH and Milham MP (2013) The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*

76. Whitfield-Gabrieli S and Nieto-Castanon A (2012) Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2:125-141.

77. Murphy K, Birn RM, Handwerker DA, Jones TB and Bandettini PA (2009) The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage* 44:893-905.

78. Behzadi Y, Restom K, Liao J and Liu TT (2007) A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage* 37:90-101.
79. Chai XJ, Castanon AN, Ongur D and Whitfield-Gabrieli S (2012) Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage* 59:1420-1428.
80. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA and Meyerand ME (2001) Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1326-1333.
81. Van Dijk KR, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW and Buckner RL (2010) Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol* 103:297-321.
82. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B and Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15:273-289.
83. Kragel JE and Polyn SM (2013) Functional Interactions Between Large-Scale Networks During Memory Search. *Cereb Cortex*
84. Hosseini SM, Hoeft F and Kesler SR (2012) GAT: a graph-theoretical analysis toolbox for analyzing between-group

differences in large-scale structural and functional brain networks.

PLoS One 7:e40709.

85. Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U and Bullmore E (2010) Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci* 30:9477-9487.

86. He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K and Evans A (2009) Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 132:3366-3379.

87. Wang J, Wang L, Zang Y, Yang H, Tang H, Gong Q, Chen Z, Zhu C and He Y (2009) Parcellation-dependent small-world brain functional networks: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 30:1511-1523.

88. Shin DJ, Jung WH, He Y, Wang J, Shim G, Byun MS, Jang JH, Kim SN, Lee TY, Park HY and Kwon JS (2013) The Effects of Pharmacological Treatment on Functional Brain Connectome in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*

89. Xia M, Wang J and He Y (2013) BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PLoS One* 8:e68910.

90. Prause W, Saletu B, Anderer P, Gruber G, Löffler-Stastka H, Klosch G, Mandl M, Gratzhofer E, Saletu-Zyhlarz G and Katschnig H (2003) Quality of life in nonorganic and organic sleep

disorders: II. Correlation with objective and subjective quality of sleep and awakening. *Wien Klin Wochenschr* 115:326-333.

91. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62.

92. Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50-55.

93. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.

94. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL and Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54:504-514.

95. Price JL and Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 35:192-216.

96. Fernandez-Mendoza J, Vela-Bueno A, Vgontzas AN, Ramos-Platon MJ, Olavarrieta-Bernardino S, Bixler EO and De la Cruz-Troca JJ (2010) Cognitive-emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. *Psychosom Med* 72:397-403.

97. Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA and Walker MP (2007) The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol* 17:R877-878.

98. Van Der Werf YD, Altena E, Schoonheim MM, Sanz-Arigita EJ, Vis JC, De Rijke W and Van Someren EJ (2009) Sleep

benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci* 12:122-123.

99. Ylinen A, Bragin A, Nadasdy Z, Jando G, Szabo I, Sik A and Buzsaki G (1995) Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci* 15:30-46.

100. Buzsaki G (1998) Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res* 7 Suppl 1:17-23.

101. Mirescu C, Peters JD, Noiman L and Gould E (2006) Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:19170-19175.

102. Huber R, Maki H, Rosanova M, Casarotto S, Canali P, Casali AG, Tononi G and Massimini M (2013) Human cortical excitability increases with time awake. *Cereb Cortex* 23:332-338.

103. Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK and Marsh GR (2002) NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep* 25:630-640.

104. Corsi-Cabrera M, Figueredo-Rodriguez P, del Rio-Portilla Y, Sanchez-Romero J, Galan L and Bosch-Bayard J (2012) Enhanced frontoparietal synchronized activation during the wake-sleep transition in patients with primary insomnia. *Sleep* 35:501-511.

105. Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Bixler EO, Karataraki M, Liao D, Vela-Bueno A, Jose Ramos-Platon M, Sauder KA, Basta M and Vgontzas AN (2011) Sleep misperception and

chronic insomnia in the general population: role of objective sleep duration and psychological profiles. *Psychosom Med* 73:88-97.

106. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D and Bixler EO (2013) Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev* 17:241-254.

107. Drummond SP, Brown GG, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC and Buxton RB (2000) Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature* 403:655-657.

108. Bosch OG, Rihm JS, Scheidegger M, Landolt HP, Stampfli P, Brakowski J, Esposito F, Rasch B and Seifritz E (2013) Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:19597-19602.

109. Feder A, Nestler EJ and Charney DS (2009) Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 10:446-457.

110. Ochsner KN and Gross JJ (2005) The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9:242-249.

111. Levesque J, Eugene F, Joanette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P and Beauregard M (2003) Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 53:502-510.

112. Akerstedt T, Orsini N, Petersen H, Axelsson J, Lekander M and Kecklund G (2012) Predicting sleep quality from stress and prior sleep--a study of day-to-day covariation across six weeks. *Sleep Med* 13:674-679.
113. Remy P, Zilbovicius M, Leroy-Willig A, Syrota A and Samson Y (1994) Movement- and task-related activations of motor cortical areas: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 36:19-26.
114. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A and Chrousos GP (2004) Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2119-2126.
115. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M and Nissen C (2010) The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 14:19-31.
116. Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F and Tononi G (2009) Source modeling sleep slow waves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1608-1613.
117. Lowe MJ, Mock BJ and Sorenson JA (1998) Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* 7:119-132.
118. Vitiello MV, Larsen LH and Moe KE (2004) Age-related sleep change: Gender and estrogen effects on the subjective-objective

sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychosom Res* 56:503-510.

Abstract

Relationship between Sleep Quality and Brain Functional Network in Young Adults

Hyeonseok Jeong

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Introduction: Sleep disturbance is a commonly observed phenomenon in general population, which is associated with decline in cognitive and emotional functioning. However, little is known about brain changes associated with poor sleep quality. Moreover, related neuroimaging studies have mostly been performed in patients with sleep disorders or in healthy adults who were deprived of sleep in experimental settings. The current study examined a relationship between sleep quality and the topological properties of brain functional network in healthy adults.

Methods: One hundred and four subjects without sleep disorders underwent resting-state functional magnetic resonance imaging. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to assess sleep quality. Based on the graph theory, we constructed brain functional

networks composed of the brain regions that are known to be closely related to sleep, including the frontal lobe, temporal lobe, limbic system, and insula. The topographic parameters of the created networks were calculated, and the correlations between these topographic parameters and PSQI scores were evaluated.

Results: A negative correlation was found between the mean degree and PSQI sleep quality scores (Beta = -0.198, $p = 0.014$). A positive correlation was found between the node degree of bilateral paracentral lobule and PSQI sleep quality scores (left Beta = 0.272, $p = 0.004$; right Beta = 0.238, $p = 0.011$). Significant positive correlations were found between the PSQI total scores and the node degrees in the regions in the frontal lobe including the right dorsolateral part of the superior frontal gyrus (Beta = 0.232, $p = 0.015$), right supplementary motor area (Beta = 0.220, $p = 0.024$), and bilateral paracentral lobule (left Beta = 0.298, $p = 0.002$; right Beta = 0.309, $p = 0.001$). Moreover, the PSQI total score was negatively correlated with the node degree of the limbic system, including bilateral hippocampus (left Beta = -0.200, $p = 0.039$; right Beta = -0.202, $p = 0.035$) and left amygdala (Beta = -0.232, $p = 0.013$).

Conclusion: Overall functional network connectivity of the brain was weak when sleep quality was compromised. While poor sleep quality led to strengthened connections of the regions in the frontal lobe

including the dorsolateral part of the superior frontal gyrus, supplementary motor area, and paracentral lobule, functional network connectivity was weakened in the limbic system including amygdala and hippocampus. The current study suggests that compromised sleep quality is associated with greater connectivity in the frontal lobe and lower connectivity in the limbic regions.



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

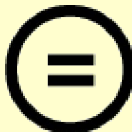
다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학박사 학위논문

젊은 성인에서 수면의 질과
뇌 기능적 네트워크의 연관 관계

**Relationship between Sleep Quality
and Brain Functional Network
in Young Adults**

2014 년 2 월

서울대학교 자연과학대학원

협동과정 뇌과학 전공

정 현 석

A thesis of the Doctor's degree

**Relationship between Sleep Quality
and Brain Functional Network
in Young Adults**

Feb, 2014

**Interdisciplinary Program in Neuroscience
College of Natural Sciences
Seoul National University
Hyeonseok Jeong**

초 록

서론: 수면의 질 저하는 일반 인구에서도 흔하게 나타나며, 인지 기능, 정서 기능을 저하시킬 수 있다. 그러나 수면의 질과 연관된 뇌의 변화는 잘 알려지지 않았으며, 관련한 뇌영상 연구도 그 수가 적고 대부분 불면증 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 정상인에서 뇌 기능적 네트워크의 특성과 수면의 질의 관계를 규명하고자 하였다.

방법: 수면 장애가 없는 건강한 정상인 104 명을 대상으로 휴지기 기능적 자기공명영상을 촬영하였고, 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)로 수면의 질을 평가하였다. 그래프 이론에 기반하여 수면과 밀접하게 관련된 것으로 알려진 전두엽, 측두엽, 변연계, 섬엽으로 구성된 뇌 네트워크를 구축하고, 위상학적 파라미터들을 산출하였다. 위상학적 파라미터들과 수면의 질 사이의 상관 관계를 분석하였다.

결과: 네트워크 전역의 평균 차수와 PSQI 수면의 질 점수가 음의 상관관계를 나타냈다(표준화 회귀계수 = -0.198, $p = 0.014$). PSQI 수면의 질 점수에 대하여, 양쪽 중심옆소엽에서 꼭짓점의 차수와

PSQI 수면의 질 점수 사이에 양의 상관 관계가 나타났다(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.272, $p = 0.004$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.238, $p = 0.011$). PSQI 총점에 대하여, 전두엽에 해당하는 오른쪽 상전두회피 배외측 부분(표준화 회귀계수 = 0.232, $p = 0.015$), 오른쪽 보조운동영역(표준화 회귀계수 = 0.220, $p = 0.024$), 양쪽 중심엽소엽(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.298, $p = 0.002$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.309, $p = 0.001$) 꼭짓점에서 차수와 PSQI 총점 사이에 유의미한 양의 상관 관계가 나타났다. 변연계에 해당하는 양쪽 해마(왼쪽 표준화 회귀계수 = -0.200, $p = 0.039$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = -0.202, $p = 0.035$)와 왼쪽 편도체(표준화 회귀계수 = -0.232, $p = 0.013$)에서는 PSQI 총점과 차수 사이에 음의 상관 관계가 나타났다.

결론: 수면의 질이 낮은 경우 네트워크 전역의 기능적 연결성도 낮았다. 또한 수면의 질이 낮은 경우 전두엽에 포함되는 상전두회피 배외측 부분, 보조운동영역, 중심엽소엽의 기능적 연결성은 높은 반면, 변연계에 해당하는 편도체와 해마의 기능적 연결성은 낮았다. 본 연구 결과는 수면의 질이 낮은 경우 전두엽 영역의 연결성은 증가하는 반면 변연계 영역의 연결성은 감소함을 시사하는 것이다.

주요어: 수면, 기능적 자기공명영상, 그래프 이론, 뇌 기능적
네트워크, 기능적 연결성

학번: 2010-20398

목 차

초록	1
목차	4
표 및 그림 목록	5
서론	6
연구 방법	30
결과	45
고찰	69
참고문헌	81
영문 초록	100

표 및 그림 목록

Table 1. Summary of Structural Neuroimaging Studies -----	14
Table 2. Summary of Functional Neuroimaging Studies -----	15
Table 3. Summary of Chemical Neuroimaging Studies -----	18
Table 4. Descriptions of Small-world Network Metrics Investigated in the Present Study -----	27
Table 5. Regions of Interest Included in the Present Study -----	39
Table 6. Characteristics of Participants -----	46
Table 7. Association among Global Parameters and Pittsburgh Sleep Quality Index Scores -----	56
Table 8. Association among Nodal Degrees and Pittsburgh Sleep Quality Index Scores -----	58
Table 9. Results from Sensitivity Analyses -----	65
Figure 1. Mean Correlation Matrix -----	49
Figure 2. Graphic Presentation of the Functional Brain Network	51
Figure 3. Small-worldness of the Functional Brain Network -----	53
Figure 4. Global and Local Efficiency of the Brain Network -----	54
Figure 5. Scatter Plots Showing Association Patterns of Nodal Degree and Pittsburgh Sleep Quality Index Global Score -----	59

서론

1. 수면의 질의 의의

수면의 질은 임상적 증상으로서 또는 삶의 질에 영향을 미치는 핵심적인 요인으로서 중요한 의미를 갖는다. 불면증이 없는 건강한 사람 중에서도 일시적인 수면 장애 증상으로 어려움을 겪는 경우가 흔하다. 역학 연구에 따르면 일반 인구 중 1/3 이상에서 적어도 한두 가지 이상의 수면 장애 증상을 겪는다고 한다(Klink, et al., 1992, Ohayon, 2001).

수면의 질은 여러 인지 기능에도 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 불면증 환자를 대상으로 한 메타분석에 따르면 특히 전전두엽(prefrontal cortex)의 기능과 연관된 작업 기억(working memory), 일화적 기억(episodic memory), 문제 해결(problem solving) 등의 실행 기능(executive function) 등이 떨어지는 것으로 보고되었다(Fortier-Brochu, et al., 2012). 수면의 질이 저하되면 정서 기능에도 부정적인 영향을 미치고(Goel, et al., 2009, Tempesta, et al., 2010, Williams, et al., 2013), 기분장애(Baglioni, et al., 2011)와 불안장애(Johnson, et al., 2006) 위험이 증가된다. 수면의 질 저하는

직무에서 업무 효율을 떨어뜨리고 사고나 부상의 위험을 높이기도 한다(Akerstedt, et al., 2002).

그러나 불면증 환자 및 정상인에서 수면의 질 저하의 신경과학적 기전에 대해서는 아직 많은 부분이 미제로 남아있다. 현재 유력한 이론은 과활성화 이론(hyperarousal theory)인데, 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis)의 과활성화가 불면 증상으로 이어진다고 설명한다(Bonnet and Arand, 2010). 그러나 불면증 환자 및 정상인에서의 수면의 질 변이의 신경과학적 기전과 관련해서는, 단순히 시상하부-뇌하수체-부신 축의 과활성화 만으로는 설명되지 않는 부분이 많아(Edinger and Means, 2005) 뇌영상을 이용한 뇌 구조적, 기능적, 생화학적 연구 등이 다양하게 수행되어 왔으며, 이에 대하여 다음에 정리하였다.

2. 수면에 대한 선행 뇌영상 연구

(1) 구조적 뇌영상 연구

불면증 환자를 대상으로 한 연구와 정상인을 대상으로 한 수면 박탈 연구 등에서 뇌영상의 구조적, 기능적, 생화학적 이상 소견이 꾸준히 보고되고 있다. 구조적 뇌영상 연구(표 1)에서는 주로 해마(hippocampus)와 전두엽(frontal lobe)에 대하여 많은 연구가 이루어져 왔다. Riemann 등의 연구에서는 불면증 환자에서 양쪽 해마의 부피가 정상인에 비해 감소한 것이 보고되었다(Riemann, et al., 2007). 또한 어린이와 청소년에서 수면 시간과 해마의 부피 사이에 양의 상관관계가 보고되기도 하였다(Taki, et al., 2012). 그러나 불면증 환자에서 해마 부피에 변화가 없었다는 보고도 있어 연구 결과가 엇갈리고 있다(Noh, et al., 2012, Winkelmann, et al., 2010, Altena, et al., 2010, Spiegelhalder, et al., 2013). 전대상회(anterior cingulate)에 대한 연구 결과도 상반되고 있다. Winkelmann 등의 연구에서는 불면증 환자에서 전대상회 피질의 부피 증가가 보고되었으나(Winkelmann, et al., 2013), 다른 연구에서는 이 같은 결과가 재현되지 않았다(Altena, et al., 2010, Spiegelhalder, et al., 2013). 전두엽의 구조적 변화는 비교적 일관되게 보고되고 있다. Altena 등의 연구에서는 불면증 환자의 왼쪽 안와전두피질(orbitofrontal cortex)의 회백질(gray matter) 밀도가

감소한 것으로 보고되었다(Altena, et al., 2010). Winkelman 등의 연구에서도 불면증 환자에서 오른쪽 하전두회(inferior frontal gyrus)에서 밀도 감소가 보고되었다(Winkelman, et al., 2013). 또한 정상인 중 이른 아침 일찍 깨는 증상을 호소하는 경우에도 왼쪽 안와전두피질의 회백질 밀도가 감소한 것으로 보고되었다(Stoffers, et al., 2012). 정상인 중 주간 졸림을 호소하는 경우에도 왼쪽 직회(gyrus rectus)와 내측전전두엽피질(medial prefrontal cortex)의 회백질 밀도가 감소하였다(Killgore, et al., 2012). 한편 정상인에서 필요량 이상으로 수면을 보충한 경우 왼쪽 내측전전두엽피질과 오른쪽 안와전두피질의 회백질 밀도가 증가했다는 보고도 있다(Weber, et al., 2013).

이상의 연구들은 해마와 전전두엽의 구조적 변이가 불면 및 수면의 질 저하와 밀접한 관계가 있다는 측면은 시사하고 있으나, 해마와 전전두엽의 이러한 구조적 변이가 어떻게 생기게 된 것인지에 대한 추론을 위한 단서는 제공해 주고 있지 못한다. 이에 대한 단서는 이후 살펴 볼 기능적 뇌영상 연구 및 화학적 뇌영상 연구에서 일부 발견할 수 있으나, 아직 전반적으로 불면에 대한 뇌영상 연구는 초보적인 수준에 머물고 있다(Spiegelhalder, et al., 2013).

(2) 기능적 뇌영상 연구

기능적 뇌영상을 이용한 연구(표 2) 중 Altena 등의 연구에서는 불면증 환자의 경우 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 작업 수행 중 내측 및 하부 전전두엽피질에서 활성도가 감소하였는데, 치료가 끝난 후에는 활성도가 정상화되었다(Altena, et al., 2008). Drummond의 연구에서도 불면증 환자의 작업 기억과 연관된 전두엽 부위의 활성도의 감소가 나타났다(Drummond, et al., 2013). 양전자단층촬영(positron emission tomography)을 이용한 연구에서는 불면증 환자의 대사가 증가한 것으로 나타나 기능적 뇌영상 연구들과 일치하는 결과이었다(Nofzinger, et al., 2006, Nofzinger, et al., 2004).

불면을 만성적으로 경험하는 불면증 환자에서 전전두엽의 활성도 및 부피가 함께 감소하는 현상은 McEwen 등의 생체적응 과부하(allostatic overload) 가설로 일부 설명될 수 있다(McEwen and Wingfield, 2003). 이 가설에 따르면 불면증으로 인해 전두엽 부위에 가해지는 부하가 초기에는 반응적으로 일어나는 활성도의 증가 및 뇌 가소성으로 인한 부피의 증가 등으로 소화가 되지만, 이러한 부하가 반복적으로 주어질 경우 결국 이 부하를 견디지 못하고 과사용 위축(overuse atrophy)이 일어나게 된다(McEwen and

Wingfield, 2003). 이렇게 과사용 위축이 일어나게 되면 결국 활성화될 수 있는 전체 세포의 수도 감소하기 때문에 활성화도도 감소 된다는 것이다(McEwen and Wingfield, 2003).

이렇게 반복적인 부하가 주어지지 않는 정상인에서는, 수면이 일시적으로 박탈된 경우 '디폴트 모드 네트워크(default mode network)'라고 불리어지는 뇌의 네트워크에서 활성화와 연결성의 변화가 보고되었다(Gujar, et al., 2010, De Havas, et al., 2012). 불면증 환자나 정상인에서 수면이 박탈 또는 제한된 경우 피질하구조물 중에서 특히 편도체(amygdala)에서의 활성화와 연결성의 변화가 일관되게 보고되었다(Huang, et al., 2012, Killgore, 2013b, Motomura, et al., 2013, Prather, et al., 2013). 편도체는 표정 자극(facial expression stimuli) 등 외부 자극이 주어질 때에는 과활성화를 보였으며, 편도체가 top-down control 을 받는 전전두엽 등의 다른 피질 부위와의 연결성은 저하되는 양상을 보였다. 그밖에 정상인에서 수면이 박탈된 경우 지역 균질성(regional homogeneity)의 변화, 시각 피질과 다른 감각 피질 사이의 연결성 변화 등이 보고되었다(Dai, et al., 2012, Killgore, et al., 2013a). 이러한 연구들은 전반적으로 피질 사이의 연결성은 증가되는 양상을 보고하였다(Killgore, et al., 2013a, Killgore, et al., 2012).

비록 그 수가 많지 않고, 연구 대상이 된 뇌 부위가 제한적이지만(Drummond, et al., 2004), 현재까지 정상인에서 수행된

기능적 뇌영상 연구를 종합해 보면, 정상인에서 수면의 질이 저하되었을 경우 피질 간의 연결성이 증가되는 현상 또한 생체적응 부하에 대한 일시적인 뇌의 보상적 반응(compensatory reaction)으로 해석될 수 있다. 비록 이에 대한 실험적 근거는 미비하나 정상인에서 수면의 질이 저하되었을 경우 편도체의 연결성이 상대적으로 감소되는 경향은(Motomura, et al., 2013) 제한된 뇌 에너지의 선택적 집중으로 인한 이차적인 결과로도 해석될 수 있다.

(3) 생화학적 뇌영상 연구

수면에 대한 자기공명분광영상(magnetic resonance spectroscopy)을 이용한 연구(표 3)는 억제성 신경전달 물질인 γ -aminobutyric acid(GABA)에 초점이 맞추어져 왔다. 초기 연구에서는 정상인에서 24 시간 수면 박탈 후 뇌교(pons)에서 GABA의 농도가 증가했다는 보고가 있었다(Murck, et al., 2002). 이후 피질에서의 GABA 농도에 대한 연구들에서는 GABA 농도가 감소한 것이 보고되었다.

Winkelman 등의 연구에서는(Winkelman, et al., 2008) 정상군에 비해 불면증 환자군에서 GABA 농도가 30% 가까이 감소한 것으로 나타났다. 또한 Plante 등의 연구에서도(Plante, et al., 2012a) GABA 농도가 후두엽에서는 약 30%, 전대상회에서는 약 20% 가량 감소한 것으로 나타났다. 주간 근무자에 비해 교대 근무자의 전두엽에서

크레아틴(creatine)에 대한 GABA 의 비율이 감소했다는 보고도 있었다(Kakeda, et al., 2011). 비록 불면증 환자의 후두엽에서 GABA 농도가 증가했다는 보고도 있었으나(Morgan, et al., 2012), 참여자 특성, 연구 방법론 측면의 차이에서 연구 결과의 불일치가 비롯된 것으로 해석된다(Plante, et al., 2012b). 정상인을 대상으로 한 수면 박탈 연구에서는 신경 세포의 손실 또는 기능 이상을 시사하는 물에 대한 N-acetyl aspartate 비율의 감소 소견이 관찰되었으며, 세포막의 대사 감소를 시사하는 물에 대한 choline 비율의 감소 소견이 관찰되었다(Urrila, et al., 2006). 정상인에서 수면 장애 증상이 해마 교세포의 이상과 연관 있음을 시사하는 연구 결과도 있다(Cross, et al., 2013). Harper 등의 연구에서는 불면증 환자의 회백질에서 phosphocreatine 농도가 감소하였는데, 이는 불면으로 인한 보상 반응으로 인해 회백질에서 에너지 요구량이 증가되었다는 가설에 대한 지지를 시사하는 것이다(Harper, et al., 2013).

Table 1. Summary of Structural Neuroimaging Studies

Authors (Year)	Subjects	N	Results
Riemann et al (2007)	Insomnia Healthy	8 8	Reduced hippocampal volumes bilaterally
Altena et al (2010)	Insomnia Healthy	24 13	Reduced left orbitofrontal GM Reduced GM in anterior and posterior precuneus No significant differences in hippocampal volume
Winkelman et al (2010)	Insomnia Healthy	20 15	No significant differences in hippocampal volume
Killgore et al (2012)	Healthy	36	Daytime sleepiness correlated negatively with GM volume in a cluster of voxels within the left gyrus rectus and medial orbitofrontal cortex
Taki et al (2012)	Healthy children	290	Positive correlation between GM volume of the bilateral hippocampal body and sleep duration during weekdays
Noh et al (2012)	Insomnia Healthy	20 20	No significant differences in hippocampal volume
Stoffers et al (2012)	Healthy	65	Participants with lower GM density in a region where the left inferior orbitofrontal cortex borders the insula report more early morning awakening
Weber et al (2013)	Healthy	55	Positive correlation between ‘sleep credit’ and GM volume in left medial prefrontal cortex and right orbitofrontal cortex
Spiegelhalder et al (2013)	Insomnia Healthy	28 38	No significant differences in GM and WM
Winkelman et al (2013)	Insomnia Healthy Insomnia Healthy	20 15 21 20	Larger rostral anterior cingulate cortex volumes in insomnia

GM, gray matter; WM, white matter.

Studies that enrolled only healthy participants are marked in bold.

Table 2. Summary of Functional Neuroimaging Studies (continued on the next page)

Authors (Year)	Subjects	N	Imaging Modalities	Results
Altena et al (2008)	Insomnia Healthy	12 12	fMRI	Insomnia patients showed hypoactivation of the medial and inferior prefrontal cortical areas, which recovered after sleep therapy
Gujar et al (2010)	Healthy (SD) Healthy (controls)	14 14	fMRI	Double dissociation within anterior as well as posterior midline regions of the DMN in those with one night of SD
Dai et al (2012)	Healthy	16	fMRI	<p>↑ ReHo in the right paracentral lobule in the MSD compared with the MC, in bilateral PL, bilateral vision-related regions of OL, right FL in the FSD compared with the FC, in the left OL, left TL, and left FL in the MC compared with the FC, and in the left cerebellum posterior lobe, left PL, and bilateral FL in the MSD compared with the FSD</p> <p>↓ ReHo in the right FL in the FSD compared with the FC, in the right insula and left PL in the MC compared with the FC, and in the right OL and right FL in the MSD compared with the FSD</p>
De Havas et al (2012)	Healthy	26	fMRI	↓ DMN FC and DMN-ACN anti-correlation in SD
Huang et al (2012)	Med-free PI patients Healthy (controls)	10 10	fMRI	<p>↓ Connectivity between the amygdala and insula, striatum and thalamus</p> <p>↑ Connectivity between the amygdala and premotor cortex, sensorimotor cortex in PI compared to HC</p> <p>The connectivity of the amygdala with the premotor cortex showed positive correlation with the total score of the PSQI</p>

Table 2. Summary of Functional Neuroimaging Studies (continued from the previous page)

Killgore et al (2012)	Healthy	39	fMRI	<p>↑ Connectivity between the mPFC and posterior cingulate</p> <p>↑ Anti-correlation with parietal, occipital, and lateral prefrontal regions in those with longer self-reported sleep duration</p>
Killgore et al (2013a)	Healthy	58	fMRI	<p>↑ Connectivity between the primary visual cortex and other sensory regions, and the supplementary motor cortex in those with difficulty in falling asleep, and between the primary auditory cortex and the supplementary motor cortex in those with sleep initiation problems.</p> <p>Problems with sleep maintenance were associated with</p> <p>↑ Connectivity between the primary visual cortex and the olfactory cortex.</p>
Killgore et al (2013b)	Healthy	65	fMRI	<p>Longer sleep was also associated with stronger negative functional connectivity between the right ventromedial prefrontal cortex and amygdala.</p>
Motomura et al (2013)	Healthy	14	fMRI	<p>↑ Left amygdala reactivity in response to the facial expression of fear</p> <p>↓ Connectivity between amygdala and the vACC in those with restricted sleep.</p>
Prather et al (2013)	Healthy	299	fMRI	<p>↑ Amygdala reactivity to fearful facial expressions in poor sleepers</p>
Drummond et al (2013)	Insomnia Healthy	25 25	fMRI	<p>Reduction in activation of task-related regions and specifically as reduced modulation of right dorsolateral prefrontal cortex with increasing task difficulty.</p> <p>Reduced modulation (i.e., reduced deactivation) of default mode regions with increasing task difficulty.</p>

Table 2. Summary of Functional Neuroimaging Studies (continued from the previous page)

Nofzinger et al (2004)	Insomnia Healthy	7 20	FDG-PET	Greater global cerebral glucose metabolism during sleep and while awake A smaller decline in relative metabolism from waking to sleep states in wake-promoting regions Reduced relative metabolism in the prefrontal cortex while awake
Nofzinger et al (2006)	Insomnia	15	FDG-PET	Positive correlation between wakefulness after sleep onset and NREM sleep-related cerebral glucose metabolism in the pontine tegmentum and in thalamocortical networks in a frontal, anterior temporal, and anterior cingulate distribution

ACN, anti-correlated network; DMN, default mode network; FC, female control group; FDG-PET, Fluorodeoxyglucose positron emission tomography; FL, frontal lobe; fMRI, functional magnetic resonance imaging; FSD, female sleep deprivation group; HC, healthy controls; Med-free, medication-free; MC, Male control group; mPFC, medial prefrontal cortex; MSD, male sleep deprivation group; NREM, non-rapid eye movement; OL, occipital lobe; PL, parietal lobe; PI, primary insomnia; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ReHo, regional homogeneity; SD, sleep deprivation; TL, temporal lobe; vACC, ventral anterior cingulate cortex.

Studies that enrolled only healthy participants are marked in bold.

Table 3. Summary of Chemical Neuroimaging Studies (continued on the next page)

Authors (Year)	Subjects	N	Methods	ROI	Results
Murck et al (2002)	Healthy	6	¹H-MRS	Upper dorsal pons Thalamus Hypothalamus Parieto-occipital cortex	Increased GABA and Gln in the pons after 24hr of total sleep deprivation No significant changes in the hypothalamus, thalamus or parieto-occipital cortex
Urrila et al (2006)	Healthy	8	¹H-MRS	Occipital lobe	Decreased the level of NAA/H₂O, Cho/H₂O during sleep deprivation Increased the level of Cho/H₂O in photic stimulation during sleep deprivation
Winkelman et al (2008)	Insomnia Healthy	16 16	¹ H-MRS	Basal ganglia Thalamus Temporal, parietal, occipital white-matter and cortex	Lower GABA levels in primary insomnia patients GABA levels were negatively correlated with wake after sleep onset
Kakeda et al (2011)	Healthy	32	¹H-MRS	Frontal lobe Parieto-occipital lobe	Lower GABA/Cr ratio in the frontal lobe for the alternate-shift group than for the day-shift group
Morgan et al (2012)	Insomnia Healthy	16 17	¹ H-MRS	Occipital cortex	Higher GABA level in occipital for insomnia Negative correlation between GABA levels and time awake after sleep onset
Plante et al (2012a)	Insomnia Healthy	20 20	¹ H-MRS	Occipital cortex Anterior cingulate cortex Thalamus	Lower GABA/Cr in the occipital and anterior cingulate cortex No significant difference in thalamic GABA/Cr between groups

Table 3. Summary of Chemical Neuroimaging Studies (continued from the previous page)

Cross et al (2013)	Healthy	43	¹H-MRS	Hippocampus Thalamus	Higher hippocampal ml/Cr + PCr ratios correlated with poorer self-reported sleep quality and less sleep efficiency as recorded by PSQI
Harper et al (2013)	Insomnia Healthy	16 16	³¹ P-MRS	Gray matter White matter	Lower phosphocreatine in gray matter in insomnia Unexpected decrease of phosphocholine in white matter in insomnia Negative correlation between wake after sleep onset and gray matter beta-nucleoside triphosphate and white matter phosphocholine in insomnia

Cho, choline-containing compounds; Cr, creatine; GABA, gamma-aminobutyric acid; Gln, glutamine; ml, myo-inositol; MRS, magnetic resonance spectroscopy; NAA, N-acetyl-aspartate; NREM, non-rapid eye movement; PCr, phosphorylated creatine; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

Studies that enrolled only healthy participants are marked in bold.

3. 뇌 네트워크 분석

(1) 뇌 네트워크 분석의 필요성

상기에서 살펴본 수면의 질 또는 불면에 대한 뇌영상 연구 결과들은 전반적으로 피질, 그 중에서도 전두엽을 포함한 고위 기능 피질 및 편도체와 해마의 이상을 보고하고 있다(표 1 ~ 3). 정상인에서 수면의 질의 저하 또는 수면 박탈은, 피질의 과활성화 및 피질의 연결성 증가와 편도체의 연결성 감소와 연관되어 있다(표 2). 그러나 특정 피질 또는 편도체를 위시로 한 분석으로 국한되거나 국소적 연결성의 정도만 탐구하는 등의 한계점으로 뇌 네트워크의 전체적인 변화의 양상을 탐구하기에는 제한이 있었다. 상기의 주요 뇌 부위를 모두 포함하는 관심 부위에 대해 뇌 네트워크의 특징을 전반적으로 탐구한다면, 정상인에서 수면의 질 저하나 수면 박탈로 인한 뇌 네트워크의 변화 양상을 관찰하는 데에 유리할 것으로 판단된다.

(2) 뇌 네트워크 분석의 이론적 배경

그래프 이론을 이용한 네트워크 분석은 뇌 네트워크의 위상학적 특성을 평가할 수 있는 강력한 방법론으로 주목 받고 있다(Bassett and Bullmore, 2009, Bullmore and Sporns, 2009). 그래프 이론에

따르면 네트워크는 꼭짓점(node)들과, 꼭짓점 사이를 연결하는 변(edge)들로 모델링 된다. 휴지기 자기공명영상을 이용한 기능적 뇌 네트워크 분석의 경우 꼭짓점은 특정 뇌 영역으로 정의될 수 있다. 변은 각 영역에서 자발적으로 발생하는 혈중 산소 수준의 의존(blood oxygen level-dependent, BOLD) 신호 파동 사이의 시간적 연관성으로 정의될 수 있다. 꼭짓점들은 하나의 변으로 연결될 수 있고, 중간에 다른 꼭짓점을 거쳐 여러 개의 변으로 연결될 수도 있다. 뇌 네트워크가 모델링 되면 네트워크의 다양한 위상학적 특성(topological characteristics)을 평가할 수 있는 지표들을 산출할 수 있다. 이러한 지표들의 분석을 통하여 인간 뇌의 기능적 조직에서 일관되게 발견되는 몇 가지 기본적 특성이 보고되었다. 첫 번째는 small-worldness 이다(Watts and Strogatz, 1998, van den Heuvel, et al., 2008). Small-world 네트워크는 무작위 네트워크와 격자 네트워크의 중간 형태로서, 높은 clustering 정도와 짧은 경로 길이를 특징으로 한다. 두 번째로, 뇌 네트워크는 정보 전달 효율이 높으면서도, 네트워크 연결 정도에 있어 경제성을 유지하는 것으로 알려졌다(Achard, et al., 2006, He, et al., 2007). 세 번째로, 뇌 네트워크는 여러 개의 모듈(module) 단위로 조직되어 있으며(He, et al., 2009), 마지막으로, 연결 정도가 높은 허브(hub)들이 존재한다(Achard, et al., 2006).

뇌 연구에 네트워크 분석의 개념을 적용하는 것에는 다음과 같은 장점이 있다(Kaiser, 2011). 인간의 뇌는 크기와 표면 형태에 있어서 상당한 편차를 보인다(Van Essen and Drury, 1997). 네트워크 분석은 이러한 뇌 신경 조직의 복잡성을 줄이고 추상화를 통하여 정량적 분석을 용이하게 한다. 또한 small-worldness 와 같은 신뢰할 수 있는 여러 네트워크 파라미터들이 개발되어 있다. 이러한 파라미터들은 조현병(Liu, et al., 2008), 알츠하이머병(Supekar, et al., 2008) 등의 뇌질환 및 노화(Chen, et al., 2011) 연구에서 뇌 네트워크의 균형 이상을 반영하는 생체지표(biomarker)로서의 잠재력이 보고되고 있다(Achard and Bullmore, 2007). 마지막으로 네트워크 분석은 뇌를 모델링하는 과정에서 동일한 틀(꼭짓점의 선택 등)을 유지하기 때문에, 개인 간 비교와 군 간 비교는 물론, 서로 다른 뇌영상 촬영 기법으로 구축한 네트워크 간의 객관적인 비교가 가능하다(Rubinov and Sporns, 2010).

(3) 네트워크 지표

본 연구에서 분석한 네트워크 지표들은 다음과 같다 (표 4).

(가) 차수

꼭짓점 i 의 차수, K_i 는 꼭짓점 i 에 직접 연결된 변의 개수로 정의되며, 특정 꼭짓점이 네트워크 내의 나머지 꼭짓점들과 어느

정도 연결되어 있는지 평가하는 지표이다. 차수 값이 높을수록 해당 꼭짓점이 네트워크 상에서 중요한 역할을 할 가능성이 높다(Bullmore and Sporns, 2009).

(나) Clustering coefficient

꼭짓점 i 에 대한 clustering coefficient 는 꼭짓점 i 및 꼭짓점 i 와 이웃하는 꼭짓점들로 구성된 하위 그래프에 존재하는 모든 변의 수와 최대 가능한 변의 수의 비율이다. 이것은 국지적인 연결성의 수준을 평가한다(Watts and Strogatz, 1998).

$$C_i = \sum_{i \in G} \frac{E_i}{D_i(D_i - 1)/2}$$

여기에서 E_i 는 꼭짓점 i 에 대한 하위 그래프에 존재하는 변의 개수이다(Watts and Strogatz, 1998).

전체 네트워크에 대한 clustering coefficient 는 각 꼭짓점의 clustering coefficient 를 평균한 값으로 정의된다(Watts and Strogatz, 1998).

$$C_p = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} C_i$$

Normalized clustering coefficient 는 같은 수의 꼭짓점과 sparsity 를 갖는 무작위 네트워크에서 산출된 clustering coefficient 를 이용하여 정규화한 값이다(Watts and Strogatz, 1998).

$$\gamma = C_p^{real} / C^{random}$$

(다) Characteristic path length

Characteristic path length 는 모든 꼭짓점 쌍 간의 가장 짧은 경로 길이의 평균으로 계산된다(Newman, 2003). 이 값은 네트워크의 전반적인 연결 효율을 평가한다(Newman, 2003).

$$L_p = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{j \neq i \in G} \frac{1}{l_{ij}}$$

여기에서 l_{ij} 는 꼭짓점 i 와 j 사이의 가장 짧은 경로 길이를 나타낸다. Normalized characteristic path length 는 같은 수의 꼭짓점과 sparsity 를 갖는 무작위 네트워크에서 산출된 characteristic path length 를 이용하여 정규화한 값이다.

$$\lambda = L_p^{real} / L^{random}$$

(라) Small-world 특성

$\gamma > 1, \lambda \approx 1$ 일 경우 small-world 네트워크의 특성을 갖는 것으로 알려져 있다(Bullmore and Sporns, 2009, Watts and Strogatz, 1998). 네트워크의 small-world 특성을 정량화하기 위하여 small-worldness 라는 변수가 제안되었고, 이 값이 1 이상일 경우 small-worldness 의 특성을 갖는 것으로 정의한다(Humphries, et al., 2006).

$$\sigma = \gamma / \lambda$$

(마) Efficiency

Efficiency 는 각각의 꼭짓점 및 네트워크 전역에 대하여 정보 전달 능력을 측정한다(Latora and Marchiori, 2003). 꼭짓점 i 의 local efficiency 는 다음과 같이 계산된다(Achard and Bullmore, 2007).

$$E_{i_loc} = \frac{1}{N_{G_i}(N_{G_i} - 1)} \sum_{i,j \in G_i} \frac{1}{l_{ij}}$$

여기에서 G_i 는 꼭짓점 i 에 이웃한 꼭짓점들이 구성하는 하위 그래프이다. 이 때 G_i 에는 꼭짓점 i 가 포함되지 않으므로 꼭짓점 i 의 local efficiency 는 꼭짓점 i 가 제거되었을 경우의 G_i 에서의 정보 전달 효율을 나타낸다(Achard and Bullmore, 2007).

전체 네트워크의 local efficiency 는 다음과 같이 정의된다(Achard and Bullmore, 2007).

$$E_{loc} = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} E_{i_loc}$$

전체 네트워크의 global efficiency 는 전체 네트워크의 병렬적 정보 전달의 능력을 측정하는 값으로 다음과 같이 정의된다(Achard and Bullmore, 2007).

$$E_{glob} = \frac{1}{N(N - 1)} \sum_{j \neq i \in G} \frac{1}{l_{ij}}$$

(바) Betweenness centrality

Betweenness centrality 는 꼭짓점 i 를 사이에 둔 두 개의 꼭짓점 사이의 가장 짧은 경로의 수를 의미한다(Girvan and Newman, 2002).

이것은 특정 꼭짓점이 네트워크 내의 다른 꼭짓점들 사이의 정보 흐름에 얼마나 영향을 주는지 평가한다(Girvan and Newman, 2002).

$$B_i = \sum_{j \neq i \neq k \in G} \frac{\sigma_{jk}(i)}{\sigma_{jk}}$$

여기에서 σ_{jk} 는 꼭짓점 j 와 꼭짓점 k 사이에서 가장 짧은 경로의 수를 나타내고, $\sigma_{jk}(i)$ 는 꼭짓점 j 와 꼭짓점 k 사이의 가장 짧은 경로 중 꼭짓점 i 를 통과하는 경로의 수를 나타낸다(Girvan and Newman, 2002).

Table 4. Descriptions of Small-world Network Metrics Investigated in the Present Study

Metric	Character	Descriptions
Node degree	K	Degree of connectivity which measures the level of sparseness of a network
Clustering coefficient	C	The extent of a local cluster of the network
Characteristic path length	L	The extent of average connectivity of the network
Normalized clustering coefficient	γ	The ratio of the clustering coefficients between real and random network
Normalized characteristic path length	λ	The ratio of the characteristic path length between real random network
Small-worldness	σ	The extent of a network between randomness and order
Global efficiency	E_{glob}	The capacity of a network to transfer information at global level
Local efficiency	E_{loc}	The average efficiency of information transformation within the neighbors of each node
Betweenness centrality	B	The amount of control that a node exerts over the interactions of other nodes in the network

4. 연구의 목적 및 가설

앞서 살펴본 수면에 대한 기존 뇌영상 연구들은 수면의 질이 인지, 정서 기능을 담당하는 것으로 알려진 전두엽 및 변연계와 밀접히 연관되어 있을 가능성을 시사한다. 그러나 대부분의 연구가 불면증 환자나 인위적으로 수면을 박탈시킨 정상인을 대상으로 하고 있어(Altena, et al., 2008, Drummond, et al., 2013, Nofzinger, et al., 2006, Nofzinger, et al., 2004, Gujar, et al., 2010, Huang, et al., 2012), 수면 장애가 없는 정상인에서 수면의 질과 뇌 기능의 관련성은 잘 알려져 있지 않다. 또한 기능적 자기공명영상을 이용한 몇몇 수면 연구에서 뇌의 특정 영역 사이의 기능적 연결성의 변화를 보고한 바 있지만(Drummond, et al., 2013, Gujar, et al., 2010, De Havas, et al., 2012, Killgore, 2013b, Motomura, et al., 2013, Killgore, et al., 2013a, Killgore, et al., 2012), 뇌 네트워크 전체의 관점에서 수면의 질 변이에 따른 뇌의 위상학적 변화가 보고된 바는 없다. 네트워크 파라미터 분석은 뇌의 기능적 통합과 분리의 균형이 깨진 것을 알 수 있기 때문에, 뇌 전반의 기능 변화를 알기 위하여 네트워크 분석은 필수적이다(Zhang, et al., 2011).

본 연구는 수면 장애가 없는 건강한 정상인에서 수면의 질 수준의 변이가 뇌 네트워크의 기능적 균형의 정도와 연관이 있을 것이며, 이러한 기능적 균형의 변이는 수면에 대한 선행 뇌영상

연구에서 이상이 많이 보고된 전두엽(Altena, et al., 2010, Stoffers, et al., 2012, Weber, et al., 2013, Altena, et al., 2008, Drummond, et al., 2013, Killgore, 2013b, Killgore, et al., 2012), 변연계(Riemann, et al., 2007, Taki, et al., 2012, Huang, et al., 2012, Killgore, 2013b, Motomura, et al., 2013, Prather, et al., 2013, Cross, et al., 2013), 섬엽(Stoffers, et al., 2012, Huang, et al., 2012, Dai, et al., 2012), 측두엽(Nofzinger, et al., 2006, Winkelman, et al., 2008)에서 두드러질 것이라고 가정하였다.

여러 네트워크 파라미터 중에서는 차수의 변화를 중점적으로 살펴보려고 하였는데, 차수는 기능적 통합에 있어서 꼭짓점의 중요성을 반영하는 지표이기 때문이다(Rubinov and Sporns, 2010). 또한 네트워크 분석에서 가장 기본적인 파라미터이며, 대부분의 다른 파라미터들이 직간접적으로 연관되어 있다(Rubinov and Sporns, 2010).

본 연구는 가정을 검증하기 위하여 휴지기 기능적 자기공명영상(resting-state functional magnetic resonance imaging)을 이용하여 뇌의 기능적 연결성을 측정하고, 그래프 이론에 기반하여 기능적 네트워크를 구축하였다. 그 다음 가장 널리 사용되고 정상인에서도 수면 질의 변이를 잘 반영하는 것으로 알려져 있는 피츠버그 수면 질 지수(Buysse, et al., 1989)로 측정한 수면의 질에 따라 다양한 네트워크 파라미터들이 어떻게 변화하는지 분석하였다.

연구 방법

1. 연구 대상자

본 연구는 지역 광고를 통하여 모집한 총 104 명의 성인이 참여하였다. 참여 기준은 만 20-60 세의 건강한 남녀 성인이며, 제외 기준은 다음과 같다: (1) 정신질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV, DSM-IV)에 기반한 구조화된 임상 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV)(First, et al., 1996)에서 현재 또는 과거에 제 1 축 정신 질환이 진단된 사람; (2) 고혈압 및 당뇨를 포함한 주요 신체적 질환이 있는 사람; (3) 신체 검진 및 실험실적 검사에서 임상적으로 유의한 이상이 발견된 사람; (4) 뇌 자기공명영상 촬영에 부적합한 사람; (5) 수면 장애로 진단받은 사람이었다.

2. 자기공명영상 획득

뇌 자기공명영상은 3.0 Tesla Philips Achieva 자기공명영상 시스템(Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)에서 획득하였다.

휴지기 기능적 자기공명영상은 echo-planar imaging sequence 를 사용하였다. 파라미터는 다음과 같다: echo time = 21 ms, repetition time = 2000 ms, flip angle = 76 °, matrix size = 64 x 64, field of view = 22 x 22 cm, voxel dimensions = 3.44 x 3.44 x 3.5 mm. 각 volume 당 slice 의 수는 38 개이며, 각 session 은 6 분 45 초 동안 영상 200 volume 으로 구성되었다. 모든 참여자는 2 개의 session 을 촬영하여 각 참여자 마다 총 400 volume 씩이 분석에 사용되었다.

휴지기 기능적 자기공명영상 촬영 동안 모든 참여자에게 가능한 머리를 움직이지 말고, 눈을 감고, 잠들지 말고, 특별한 생각에 집중하지 말라는 주의사항이 전달되었다. 또한 촬영이 끝난 후 이와 같은 주의사항을 잘 지켰는지 다음 질문을 통하여 확인하였다: (1) 촬영 중 잠이 들었습니까?; (2) 촬영 중 눈을 감고 있었습니까?; (3) 촬영 중 생각을 편하게 흘려 보내지 못하고 불편했던 시간이 몇 퍼센트 정도입니까?

T1-강조(T1-weighted) 영상의 파라미터는 다음과 같다: echo time = 3.4 ms, repetition time = 7.4 ms, flip angle = 8 °, matrix size =

220 x 209, field of view = 22 x 22 cm, voxel dimensions = 1.0 x 1.0 x 1.0 mm.

추가로 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상을 획득하였다. FLAIR 영상의 파라미터는 다음과 같다: FOV = 25 cm; slice thickness = 1.2 mm; number of slices = 280; TR = 8000 ms; TE = 332 ms; inversion time (TI) = 2400 ms; FA = 76°; NEX = 1. 획득된 T1-강조 영상과 FLAIR 영상은 뇌신경계 영상의학 전문의의 판독을 통하여 병리적인 소견이 없는지 확인하였다.

3. 전처리

기능적 자기공명영상의 전처리 과정에는 Data Processing Assistant for Resting-state fMRI version 2.3(DPARSF, <http://restfmri.net/forum/DPARSF>) 소프트웨어가 사용되었다(Chao-Gan and Yu-Feng, 2010). DPARSF 는 MATLAB 2012a(Mathworks, Natick, MA, USA) 환경에서 작동하는 Statistical Parametric Mapping 8(SPM8, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) 소프트웨어에 기반한 플러그인이다.

자화(magnetization)가 안정 상태에 도달하기까지의 시간과 참여자가 fMRI 촬영 과정의 소음에 익숙해지는 시간을 고려하여, 각 참여자 fMRI 영상의 처음 10 개씩의 time point 를 제거하고 390 time point 가 분석에 사용되었다(Wu, et al., 2013). T1-강조 영상과 fMRI 영상 모두에 대하여 원점을 전교련 (anterior commissure)으로 설정하였다. fMRI 영상 slice 들 사이의 영상 획득 시간 차이를 보정하기 위하여 각 volume 의 중간 slice 를 기준으로 slice timing correction 을 실시하고, 머리 움직임을 보정하기 위하여 첫 번째 volume 을 기준으로 realign 하는 과정을 거쳤다. BOLD 신호의 해부학적 위치를 파악하기 위하여 T1-강조 영상과 fMRI 영상이 coregistration 되었다. SPM8 에서 제공되는 East Asian echo planar imaging (EPI) 템플릿을 이용하여 Montreal Neurological Institute (MNI) 공간에 영상을 정규화시키고 $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ 로 resampling

하였다(Ashburner and Friston, 1999). 6mm full width half maximum (FWHM) Gaussian kernel 을 이용하여 영상에 smoothing 과정을 적용하였다.

뇌의 휴지기 기능적 네트워크는 fMRI 촬영 중의 머리 움직임에 취약한 것으로 알려져 있다(Power, et al., 2012, Van Dijk, et al., 2012). 각 참여자의 최대 머리 움직임이 1 voxel 에 해당하는 3 mm 이상이거나 최대 머리 회전 정도가 3 도 이상일 경우 분석에서 제외하고자 하였으나, 이 기준에 따라 제외된 참여자는 없었다. 또한 각 참여자의 average framewise displacement(Power, et al., 2012) 값을 민감도 분석에 공변량으로 포함하였다. 최근 휴지기 기능적 뇌영상 연구에 따르면 이러한 방법이 움직임이 심한 time point 를 제거하는 것과 유사한 결과를 나타내는 것으로 알려졌다(Satterthwaite, et al., 2013, Yan, et al., 2013, Di Martino, et al., 2013).

이후 추가적 전처리에는 SPM8 기반의 플러그인인 Functional Connectivity (CONN) toolbox version 13p (<http://web.mit.edu/swg/software.htm>)가 사용되었다(Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). 심장 박동과 호흡과 같은 생리학적 노이즈는 fMRI 신호에 영향을 미쳐 기능적 연결성을 분석하는 데에 장애 요인으로 작용할 수 있다(Murphy, et al., 2009). 이러한 생리학적 노이즈 및 머리 움직임으로 인한 노이즈는 CONN

toolbox 에서 제공하는 anatomical component correction (CompCor) 기법에 의해 교란 변인으로 처리되었다(Behzadi, et al., 2007, Chai, et al., 2012). 각 개인 별로 분할된 뇌백질과 뇌척수액 마스크에 기반하여, 뇌백질과 뇌척수액에서 발생한 생리학적인 노이즈가 제거되었다. 또한 *realign* 과정에서 추출된 머리 움직임에 대한 6 가지 *parameter* 를 이용하여 머리 움직임으로 인한 노이즈가 제거되었다. 뇌 전역에서 발생하는 신호를 제거하는 기존 기법은 기능적 연결성 분석 과정에서 잘못된 *anti-correlation* 을 발생시킬 가능성이 있는 것에 비하여(Murphy, et al., 2009), CompCor 기법은 양의 상관관계에 대한 민감도와 특이도를 높이는 것으로 알려져 있다. 이후 0.01 Hz 이하 대역의 뇌자기공명영상 스캐너에서 발생하는 노이즈와 0.1 Hz 이상 대역에 집중된 생리학적인 노이즈를 추가로 제거하고(Cordes, et al., 2001), 상관관계가 일관되게 발생하는 0.01 Hz ~ 0.1 Hz 대역을 분리하기 위하여 *band-pass filter* 를 적용하였다(Van Dijk, et al., 2010).

4. 뇌 네트워크 구축

뇌 각 영역 간 기능적 연결성 분석에는 CONN toolbox 가 사용되었다(Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). Automated anatomical labeling (AAL) atlas(Tzourio-Mazoyer, et al., 2002)를 기반으로 하여 본 연구의 관심사인 전두엽, 측두엽, 섬엽(insula), 변연계, 피질하구조물(sub cortical gray nuclei)들을 포함한 60 개의 영역으로 뇌 영역을 분할하였다. 소뇌, 후두엽, 두정엽 부위는 본 연구의 관심사가 아니므로 분할 대상에서 제외하였다(Kragel and Polyn, 2013). 60 개 영역 각각의 이름과 약어는 표 5 에 정리하였다.

각 영역에 포함되는 모든 voxel 의 time series 를 평균 내어 영역을 대표하는 time series 가 추출되었다. 이로부터 모든 가능한 영역 쌍 사이 BOLD 신호의 시간적 연관성이 이변량 연관성 분석을 통해 Pearson 상관계수로서 계산되었으며 60 x 60 correlation matrix 가 구성되었다. 상관계수는 Fisher 의 r-to-z 변환 $Z_r = \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)$ 을 통해 정규화된 상관계수로 변환되었다.

기능적 뇌 네트워크 구축 및 네트워크 파라미터 계산에는 Graph Analysis Toolbox (<http://ncnl.stanford.edu/tools.html>)가 사용되었다(Hosseini, et al., 2012). 60 개의 뇌 영역 간 정규화된 상관계수들은 undirected binary connection matrix 로 변환되었다. 뇌 네트워크는 N 개(N=60)의 꼭짓점과 M 개의 변으로 구성된 그래프

$G(N, M)$ 으로 모델링 된다. 특정 꼭짓점 쌍 사이의 기능적 연결성의 상관계수가 기준값을 넘으면 그 사이에 변이 존재하는 것으로 간주된다. Sparsity 는 네트워크 내에 존재하는 전체 변의 수를 최대 가능한 변의 수로 나눈 값을 의미하는데, 앞서 언급한 변을 정의하는 기준값을 결정한다(Latora and Marchiori, 2003).

본 연구에서는 하나의 sparsity 값을 선택하는 대신 0.05 에서 0.50 범위에 대하여 0.01 간격으로 네트워크를 구축하였다. Sparsity 0.05 미만은 밀도가 너무 낮아 네트워크 파라미터를 산출하기에 부적절하고, 0.50 을 초과하는 범위는 뇌의 small-world 특성이 사라지면서 무작위적인 특성을 보이는 것으로 알려져 있다(Humphries, et al., 2006, Lynall, et al., 2010). 각각의 sparsity 를 기준으로 구축된 네트워크들에서 네트워크 파라미터가 계산되었다. 그 다음 특정 sparsity 값에 의존하지 않는 대푯값을 구하기 위하여, 각각의 파라미터에 대하여 small-world 체제를 갖는 sparsity 구간 사이의 그래프 면적(area under the curve, AUC) 값을 구하였다. 이 AUC 값은 네트워크 특성의 변화에 민감한 것으로 선행 연구들에서 입증된 바 있다(Achard and Bullmore, 2007, Zhang, et al., 2011, He, et al., 2009, Wang, et al., 2009). Small-world 체제는 다음 두 가지 조건을 만족시키는 sparsity 구간으로 정의된다(Achard and Bullmore, 2007): (1) Global efficiency 가 격자 네트워크의 값 보다는 크고, 무작위 네트워크의 값 보다는 작다; (2)

Local efficiency 가 무작위 네트워크의 값 보다는 크고, 격자
네트워크의 값 보다는 작다. C^{random} 과 L^{random} 값을 구하기 위하여
100 개의 무작위 네트워크를 생성한 다음, 평균을 구하였다(Shin, et
al., 2013). 네트워크의 시각화에는 BrainNet Viewer
프로그램(www.nitrc.org/projects/bnv/)이 사용되었다(Xia, et al., 2013).

Table 5. Regions of Interest Included in the Present Study

Lobe	Surface	Gyrus	Label
Frontal	Lateral	Superior frontal gyrus, dorsolateral	1, 2
		Middle frontal gyrus	5, 6
		Inferior frontal gyrus, opercular part	9, 10
		Inferior frontal gyrus, triangular part	11, 12
	Medial	Superior frontal gyrus, medial	19, 20
		Supplementary motor area	15, 16
		Paracentral lobule	39, 40
	Orbital	Superior frontal gyrus, orbital part	3, 4
		Superior frontal gyrus, medial orbital	19, 20
		Middle frontal gyrus, orbital part	7, 8
		Inferior frontal gyrus, orbital part	13, 14
		Gyrus rectus	23, 24
		Olfactory cortex	17, 18
Temporal	Lateral	Superior temporal gyrus	51, 52
		Heschl gyrus	49, 50
		Middle temporal gyrus	55, 56
		Inferior temporal gyrus	59, 60
Limbic		Temporal pole: superior temporal gyrus	53, 54
		Temporal pole: middle temporal gyrus	57, 58
		Anterior cingulate and paracingulate gyri	27, 28
		Median cingulate and paracingulate gyri	29, 30
		Posterior cingulate gyrus	31, 32
		Hippocampus	33, 34
		Parahippocampal gyrus	35, 36
Insula			25, 26
Sub Cortical Gray Nuclei		Amygdala	37, 38
		Caudate nucleus	41, 42
		Lenticular nucleus, putamen	43, 44
		Lenticular nucleus, pallidum	45, 46
		Thalamus	47, 48

Each hemisphere have the same set of regions of interest so that finally 60 regions of interest were included in this study. The odd numbers denote regions in the left hemisphere, while the even numbers denote regions in the right hemisphere.

5. 임상적 검사 도구

(1) 피츠버그 수면 질 지수

피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)는 최근 한 달 동안의 수면의 질과 수면 장애를 평가하는 자가보고식 설문 도구로 개발되었다(Buysse, et al., 1989). PSQI 는 7 가지 세부 영역으로 나누어져 있다; 주관적으로 평가한 수면의 질(sleep quality), 수면 지연시간(sleep latency), 수면 지속시간(sleep duration), 수면 효율(habitual sleep efficiency), 수면 장애(sleep disturbance), 수면 약물 사용(use of sleeping medication), 주간 기능장애(daytime dysfunction). 총 19 개의 문항으로 이루어져 있고, 각 문항별로 0~3 점이며, 총점은 0~21 점이다. 총점이 높을수록 수면의 질에 대한 평가가 낮음을 의미한다. 총점이 5 점을 초과하는 경우 수면의 질이 나쁘다고 평가할 수 있으며, 이에 대한 진단 민감도는 89.6%, 특이도는 86.5%으로 보고되었다(Buysse, et al., 1989).

수면의 질에서 수면의 지연시간, 지속시간과 같은 객관적인 지표보다 수면의 깊이, 만족감과 같은 주관적인 느낌이 삶의 질과 더 밀접하게 연관되어 있다(Prause, et al., 2003). 또한 본 연구의 참여자들은 수면 장애가 없는 건강한 정상군이라는 점에서, 본 네트워크 파라미터와 PSQI 점수 사이의 상관관계를 분석할 때

주관적으로 보고한 수면의 질 점수 및 전반적 수면의 질을 의미하는 PSQI 총점을 사용하였다.

(2) 해밀턴 우울 평가 척도

해밀턴 우울 평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)는 1960 년 우울 증상 평가를 위하여 개발된 반구조화된 면담 도구이다(Hamilton, 1960). 초기 21 개의 문항으로 개발되었으나, 일 변화(diurnal variation), 비현실감(derealization), 편집증(paranoid symptoms), 강박증(obsessional symptoms)에 관한 4 개의 문항은 우울증의 증상의 정도를 측정하는 것이 아닌, 우울증의 유형을 측정하는 항목으로 생각되어 제외되었다. HDRS 는 0~4 점으로 평가하는 9 개 항목; 우울감(depressed mood), 죄책감(feeling of guilt), 자살(suicide), 일과 활동(work and activities), 지체(retardation), 초조(agitation), 정신적 불안(anxiety psychic), 신체적 불안(anxiety somatic), 건강 염려증(hypochondriasis)과 0~2 점으로 평가하는 8 개 항목; 초기 불면증(insomnia; early in the night), 중기 불면증(insomnia; middle of the night), 말기 불면증(insomnia; early hours of the morning), 위장관계 신체증상(somatic symptoms gastro-intestinal), 일반적 신체증상(general somatic symptoms), 성적인 증상(genital symptoms), 체중 감소(loss of weight)의 총 17 개

항목으로 이루어져 있다. 총점의 범위는 0 점에서 52 점으로 점수가 높을수록 우울 증상이 심각하다는 것을 반영하며 절단점의 기준은 다음과 같다; 0~7 우울하지 않음; 8~12 약간의 우울 증상; 13~17 보통 정도의 우울 증상; 18~29 극심한 우울 증상; >30 매우 극심한 우울 증상.

(3) 해밀턴 불안 평가 척도

해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)는 평가자가 반구조화된 면담을 통하여 불안 정도를 임상적으로 평가하는 도구이다(Hamilton, 1959). HARS 는 14 개의 정신적 불안 증상과 신체적 불안 증상을 평가할 수 있는 항목으로 구성되어 있다; 불안감(anxious mood), 긴장감(tension), 공포감(fears), 불면(insomnia), 지적 기능(intellectual), 우울감(depressed mood), 근육계 증상(somatic muscular), 감각계 증상(somatic sensory), 심혈관계 증상(cardiovascular symptoms), 호흡계 증상(respiratory symptoms), 위장관계 증상(gastrointestinal symptoms), 비뇨생식기계 증상(genitourinary symptoms), 자율신경계증상(autonomic symptoms), 면담 중 행동(behavior at interview). 평가자는 피험자의 응답을 명확하게 하기 위하여 추가적인 질문을 통하여 불안 정도를 조사할 수 있으며, 정도에 따라 각 항목을 0 점에서 4 점으로

평가한다. 불안 증상의 정도가 심할수록 높은 점수를 부여한다(Wilkes,2013, Legendre,2005). 총점은 0 점에서 56 점까지로 측정되며, 17 점 이하는 가벼운 불안, 18 점에서 24 점은 보통의 불안, 25 점에서 30 점은 중간 정도의 불안으로 평가된다.

(4) 에딘버러 손잡이 검사

우세손을 확인하기 위한 척도로서 Edinburgh Handedness Inventory (EHI)를 사용하였다(Oldfield, 1971). 10 개의 문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대하여 오른손, 왼손 사용 정도를 답변하게 되어있다. 검사 결과로 계산된 손잡이 비율(laterality quotient)을 근거로 오른손잡이, 양손잡이, 왼손잡이를 구분한다.

6. 통계 분석

PSQI 의 수면의 질 점수 및 총점과 네트워크 파라미터들 사이의 상관관계를 분석하기 위하여 다중회귀분석을 실시하였다. 교란변인의 효과를 제거하기 위하여 나이와 성별을 보정하였다. PSQI 점수와 성별의 상호작용 항의 유의성을 확인하기 위하여 상호작용 항을 포함한 다중회귀분석을 추가로 실시하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 으로 하였다. 민감도 분석에서는 HDRS 총점, HARS 총점, 우세손, 자기공명영상 촬영 중 머리 움직임에 대한 framewise displacement 값을 공변량으로 포함하였다. 꼭짓점 차수에 대한 민감도 분석에는 평균 차수도 포함시켰다. 민감도 분석 시 HDRS 와 HARS 총점 계산에는 수면 상태를 평가하는 문항을 제외하였다. 통계 분석에는 STATA 12.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) 프로그램을 사용하였다.

결 과

1. 인구학적 특징 및 임상적 평가

연구 참여자의 인구학적 특징 및 임상적 평가 결과는 표 6 과 같다. 평균 나이는 24.69 세(표준 편차 4.30)였으며 남자와 여자는 각각 54 명, 50 명이였다. 우세손은 대부분 오른손잡이였으며, 양손잡이가 7 명이였다. PSQI 총점의 평균은 4.41(표준 편차 2.45, 범위 0 - 12)이였다. HDRS 과 HARS 총점의 평균은 각각 1.38 점(표준 편차 1.67, 범위 0 - 7), 1.58 점(표준 편차 1.78, 범위 0 - 8)로서 임상적으로 유의미한 우울, 불안 증상이 없는 건강한 집단임을 나타내었다. T1-강조 영상과 FLAIR 영상 판독 결과 뇌에 병리학적 소견이 확인된 참여자는 없었다.

Table 6. Characteristics of Participants

Variable	Value	
Age (yrs)	24.69	(4.30)
Gender (M/F)	54	/ 50
Handedness ^a (R/M/L)	96	/ 7 / 0
PSQI		
Sleep Quality	0.99	(0.62)
0	19	(18.27%)
1	68	(65.38%)
2	16	(15.38%)
3	1	(0.96%)
Sleep Latency	0.89	(0.92)
0	43	(41.35%)
1	36	(34.62%)
2	18	(17.31%)
3	7	(6.73%)
Sleep Duration	0.89	(0.94)
0	43	(41.35%)
1	38	(36.54%)
2	14	(13.46%)
3	9	(8.65%)
Sleep Efficiency	0.18	(0.51)
0	90	(86.54%)
1	10	(9.62%)
2	3	(2.88%)
3	1	(0.96%)
Sleep Disturbance	0.83	(0.43)
0	20	(19.23%)
1	82	(78.85%)
2	2	(1.92%)
3	0	(0.00%)
Use of Sleeping Medication	0.02	(0.14)
0	102	(98.08%)
1	2	(1.92%)
2	0	(0.00%)
3	0	(0.00%)
Daytime Dysfunction	0.61	(0.56)
0	45	(43.27%)
1	55	(52.88%)
2	4	(3.85%)
3	0	(0.00%)
Global Score	4.41	(2.45)
HDRS Score	1.38	(1.67)
HARS Score	1.58	(1.78)

Data are given as mean (SD).

HARS, Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; R/M/L, right/middle/left.

^aThere was one missing data for this variable.

2. 기능적 뇌 네트워크 구축 결과

본 연구의 참여자 104 명을 대상으로 구축한 60 x 60 correlation matrix 는 그림 1-(A)와 같다. 비교를 위해 그림 1-(B)는 PSQI 총점이 가장 낮은 5 명(PSQI 총점의 범위 0 ~ 1)의 matrix 이고, 그림 1-(C)는 PSQI 총점이 가장 높은 5 명(PSQI 총점의 범위 10 ~ 12)의 평균 matrix 이다. 전반적으로 큰 차이는 없으나, 1~24 번 영역에 해당하는 전두엽 부위는 수면의 질이 낮은 그룹에서 연결 강도인 z 값이 대체로 미세하게 높았다. 반면 변연계에 해당하는 27~38 번 영역은 수면의 질이 낮은 그룹에서 연결 강도가 미세하게 낮았다.

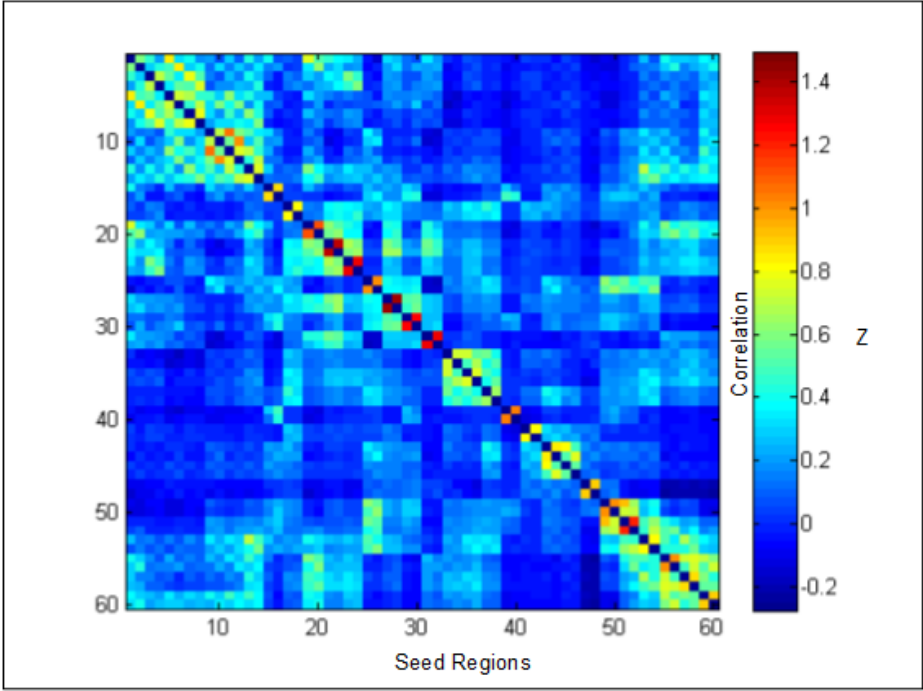
그림 2 의 (A)에서는 참여자 전체를 대상으로, (B)에서는 PSQI 총점이 가장 높은 5 명(PSQI 총점 범위 0 ~ 1)에 대하여, (C)에서는 PSQI 총점이 가장 낮은 5 명(PSQI 총점 범위 10 ~ 12)에 대하여 sparsity 0.25 를 기준으로 네트워크를 시각화하였다.

그림 3 은 104 명의 참여자 전체로 구성된 네트워크에 대하여 sparsity 에 따른 small-worldness 값에 대한 그래프이다. Sparsity 0.05 ~ 0.50 구간에서 small-worldness 가 1.1 이상으로 나타나 네트워크가 small-world 의 특성을 갖는 것을 알 수 있다(Humphries, et al., 2006).

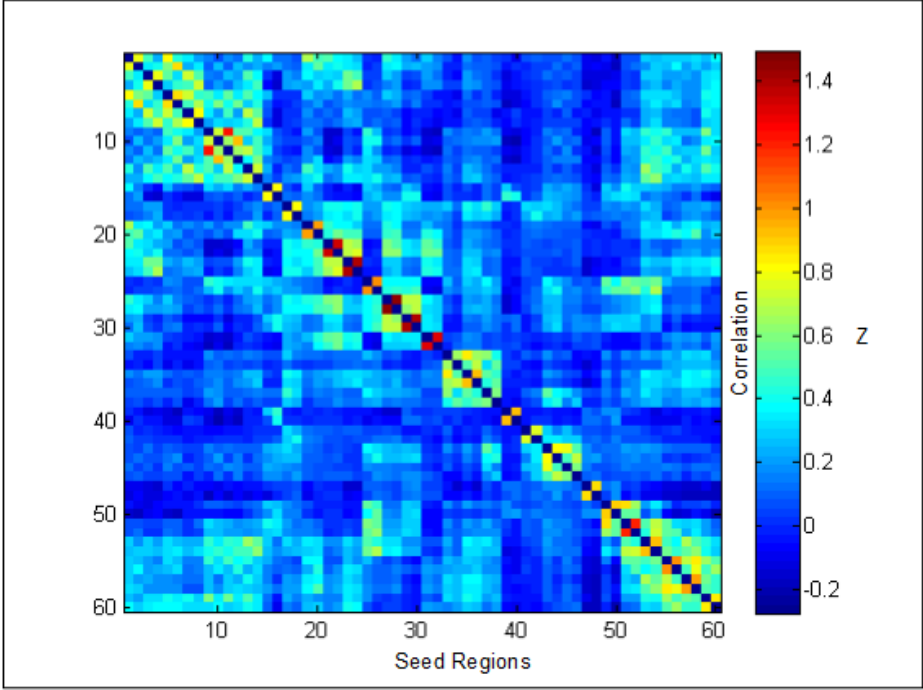
Sparsity 구간에 따라 네트워크의 global efficiency 와 local efficiency 값을 무작위 네트워크 및 격자 네트워크와 비교한 결과는

그림 4 과 같다. 본 연구에서 small world 체제는 sparsity 구간 0.06 에서 0.50 으로 정하였다. 각각의 네트워크 파라미터에 대하여 이 구간에서 AUC 값이 계산되었다.

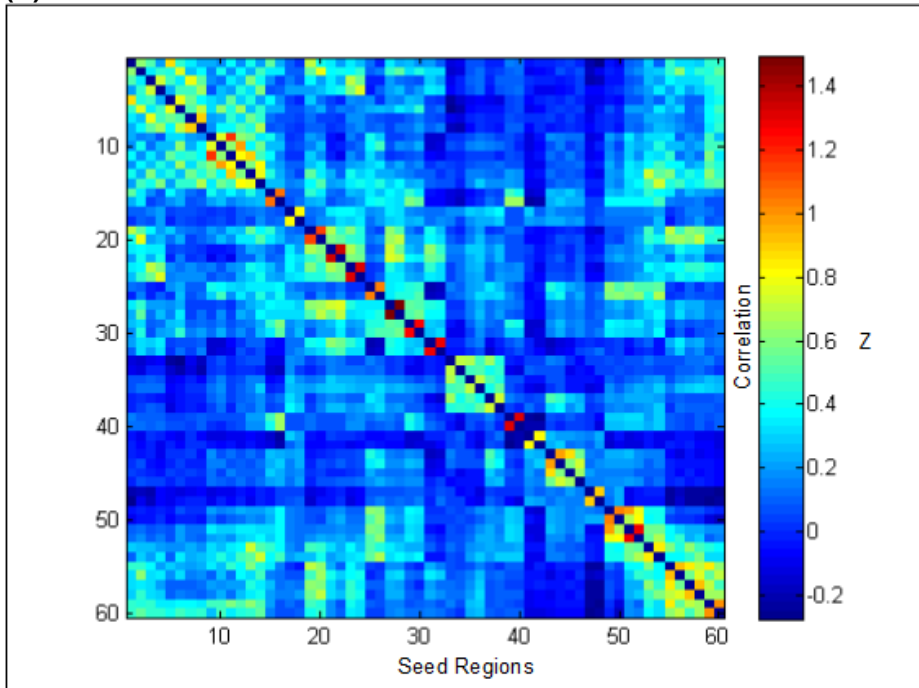
Figure 1. Mean Correlation Matrix
(A)



(B)

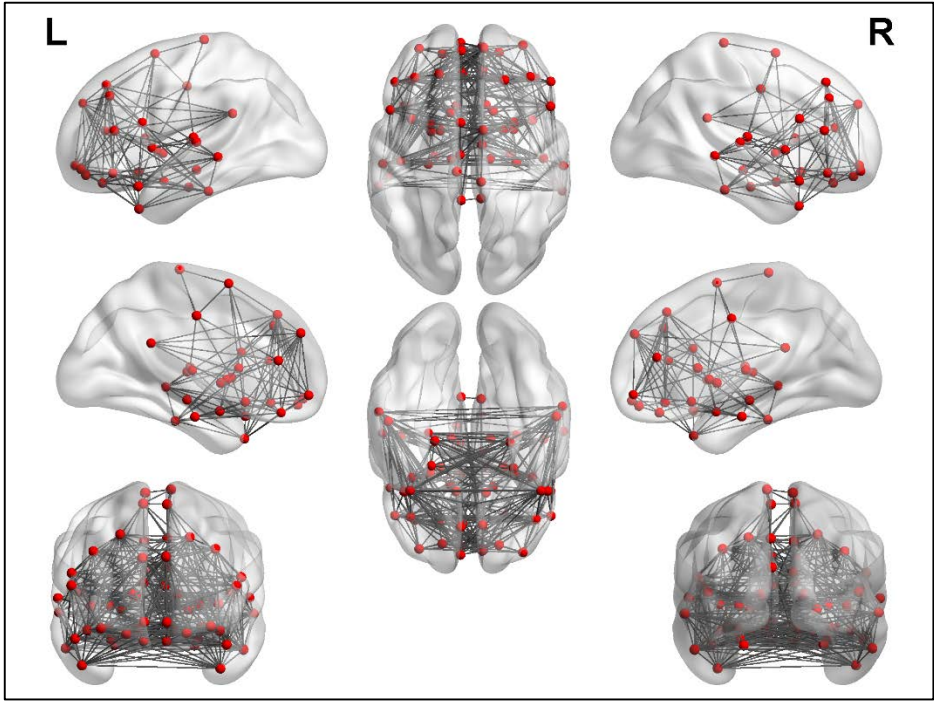


(C)

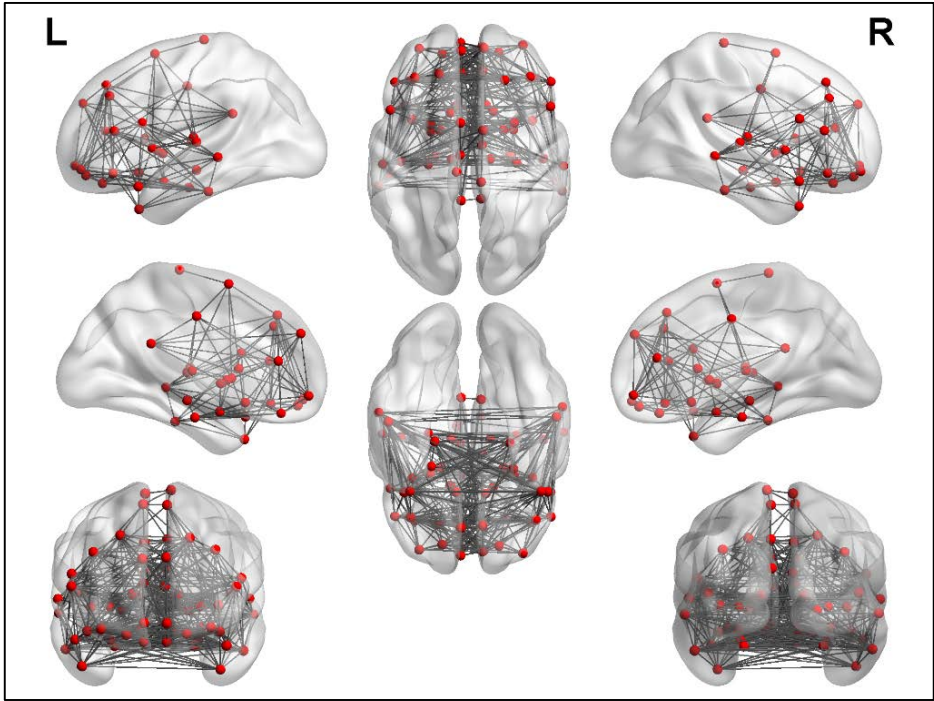


Each row or column represents one brain region. Each entry indicates the mean strength of the functional connectivity between each pair of brain regions. The z score of the functional connectivity is indicated with a colored bar. Figure (A) shows the correlation matrix of all subjects ($n = 104$). Figure (B) demonstrates the correlation matrix of the subjects with lowest PSQI global scores ($n = 5$, range 0 ~ 1). Figure (C) shows the correlation matrix of the subjects with highest PSQI global scores ($n = 5$, range 10 ~ 12).

Figure 2. Graphic Presentation of the Functional Brain Network
(A)



(B)



(C)

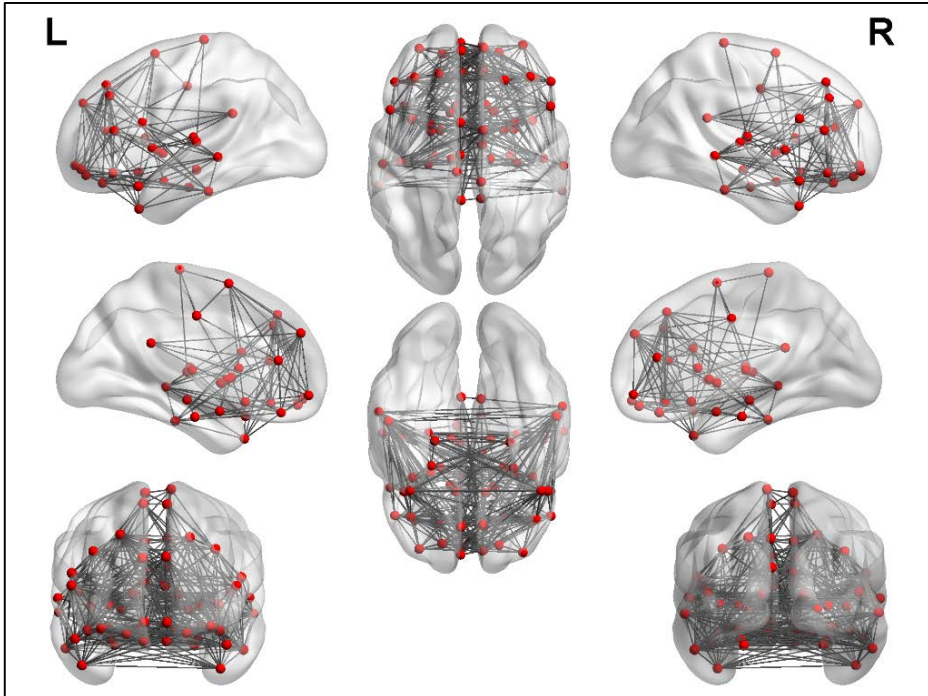
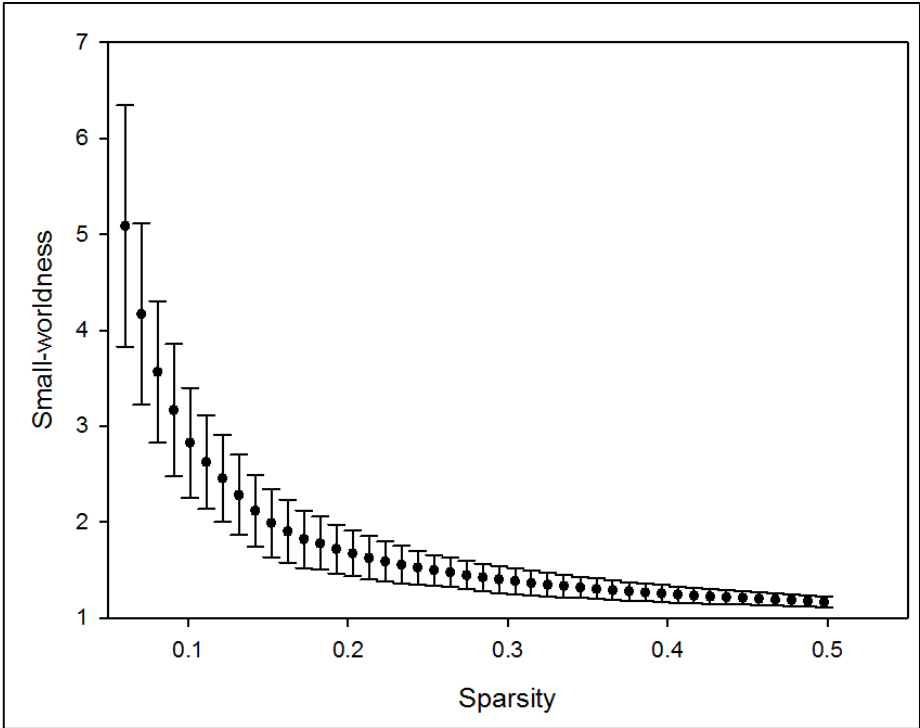


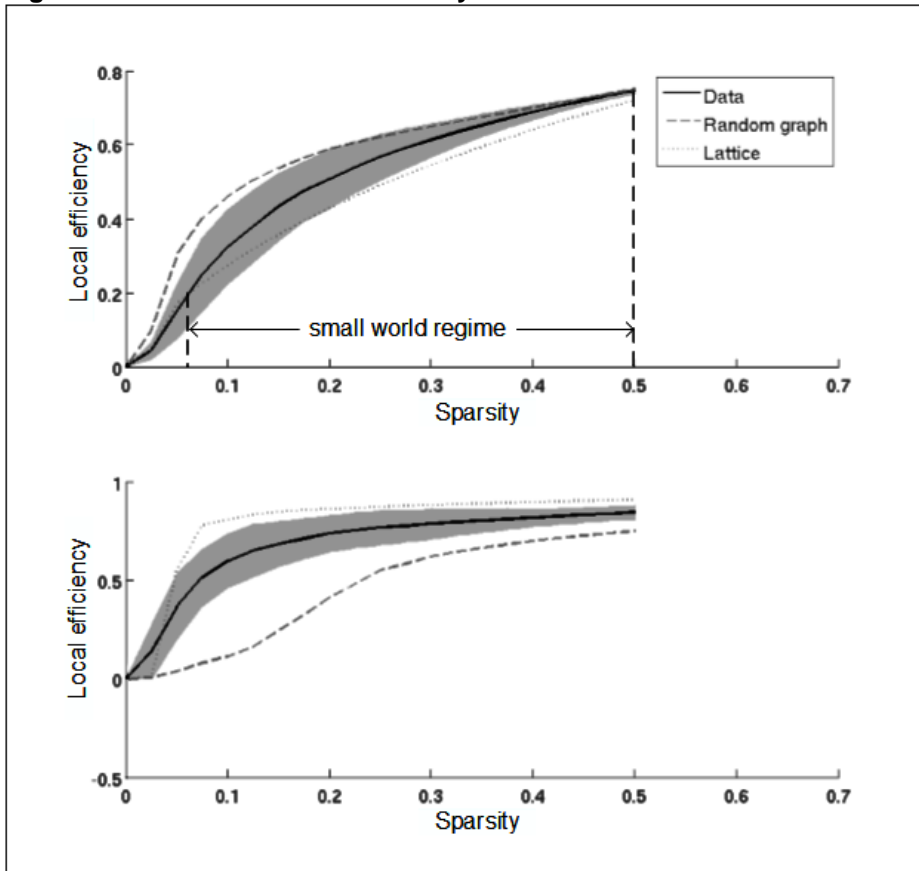
Figure (A) shows the functional brain network of all participants ($n = 104$). Figure (B) demonstrates the functional brain network of the subjects with lowest PSQI global scores ($n=5$, range 0-1). Figure (C) shows the functional brain network of the subjects with highest PSQI global scores ($n=5$, range 10-12).

Figure 3. Small-worldness of the Functional Brain Network



Small-worldness are shown as a function of sparsity ($n = 104$).

Figure 4. Global and Local Efficiency of the Brain Network



Global and local efficiency as a function of sparsity (S) for the brain network, a random graph, a regular lattice. The small-world regime is defined as the range of sparsity $0.06 \leq S \leq 0.50$.

3. PSQI 점수와 네트워크 전역 파라미터 사이의 상관 관계

네트워크의 전역 파라미터(global parameter)들과 PSQI 점수 사이의 상관 관계를 분석한 결과는 표 7 과 같다. 평균 차수와 PSQI 수면의 질 점수가 음의 상관관계를 나타냈다(표준화 회귀계수 = -0.198, $p = 0.014$). 그러나 평균 차수와 PSQI 총점의 관계는 유의미하지 않았다(표준화 회귀계수 = -0.093, $p = 0.354$). 다른 전역 파라미터들과 PSQI 수면의 질 및 총점 사이의 관계도 유의미하지 않았다.

Table 7. Association among Global Parameters and PSQI Scores

Variable		Sleep Quality Score	Global Score
Mean Degree	Beta	-0.198	-0.093
	p	0.014*	0.354
Normalized Clustering Coefficient	Beta	0.075	0.075
	p	0.458	0.457
Normalized Characteristic Path Length	Beta	0.062	-0.128
	p	0.538	0.202
Small-worldness	Beta	0.066	0.116
	p	0.516	0.252
Global Efficiency	Beta	-0.005	0.002
	p	0.960	0.986
Mean Local Efficiency	Beta	0.089	-0.045
	p	0.370	0.655
Mean Betweenness Centrality	Beta	0.038	-0.091
	p	0.704	0.365

Beta coefficients are adjusted for age and sex.

PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

* $p < 0.05$

4. PSQI 점수와 꼭짓점 파라미터 사이의 상관 관계

전역 파라미터 분석에서 평균 차수와 수면의 질 점수 사이에 유의미한 관계가 발견되어, 각 꼭짓점 별 차수와 PSQI 수면의 질 및 총점 사이의 회귀 분석을 실시하였다.

PSQI 수면의 질 점수에 대하여 분석하였을 때, 양쪽 중심엽소엽(paracentral lobule)에서 꼭짓점의 차수와 PSQI 수면의 질 점수 사이에 유의미한 양의 상관 관계가 나타났다(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.272, $p = 0.004$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.238, $p = 0.011$).

PSQI 총점에 대하여 분석하였을 때, 오른쪽 상전두회(superior frontal gyrus)의 배외측(dorsolateral) 부분(표준화 회귀계수 = 0.232, $p = 0.015$), 오른쪽 보조운동영역(supplementary motor area)(표준화 회귀계수 = 0.220, $p = 0.024$), 양쪽 중심엽소엽(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.298, $p = 0.002$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.309, $p = 0.001$), 양쪽 해마(왼쪽 표준화 회귀계수 = -0.200, $p = 0.039$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = -0.202, $p = 0.035$), 왼쪽 편도체(표준화 회귀계수 = -0.232, $p = 0.013$) 꼭짓점에서 차수와 PSQI 총점 사이에 유의미한 상관 관계가 나타났다.

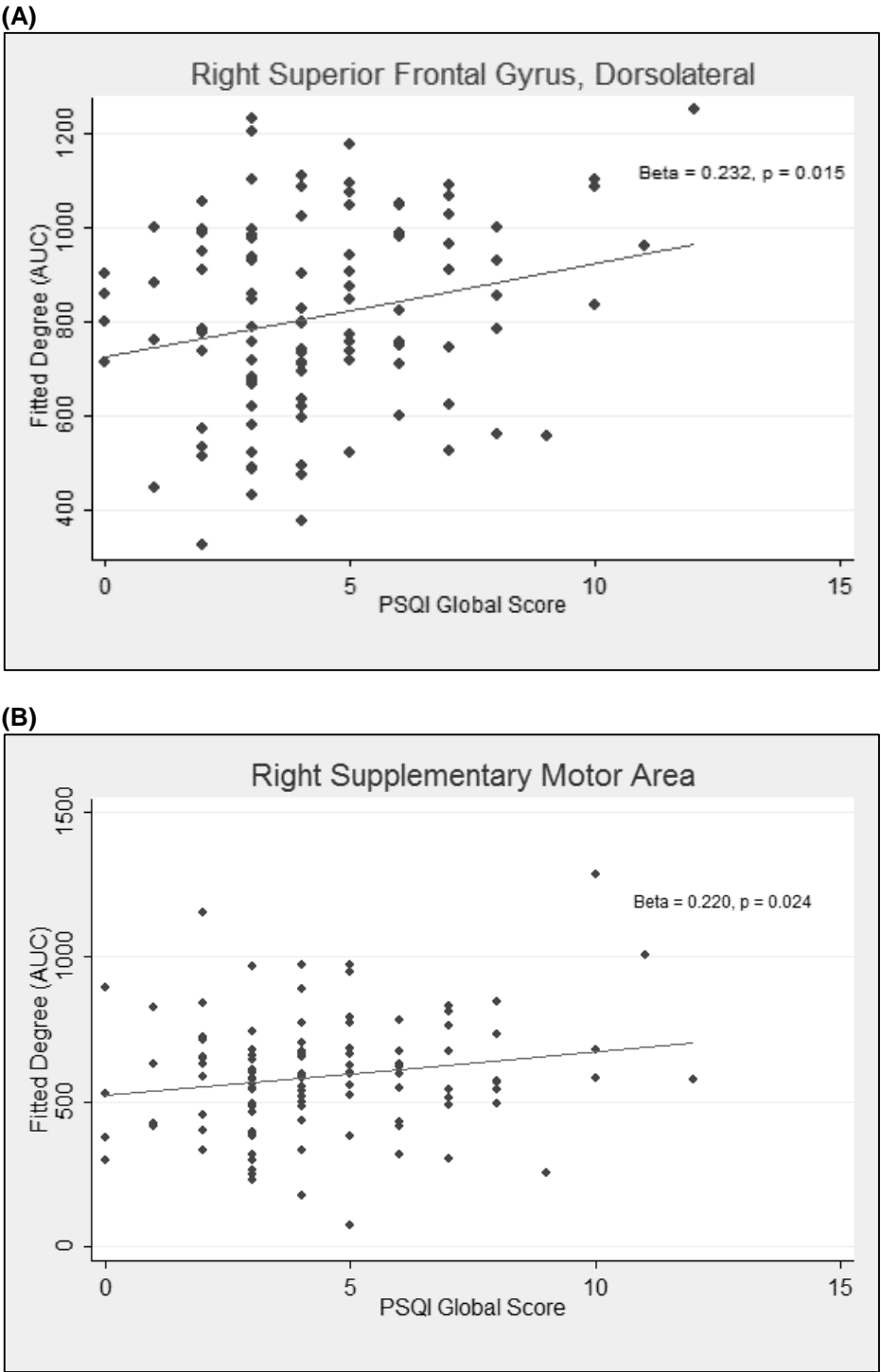
Table 8. Association among Nodal Degrees and PSQI Scores

Lobe	Node	Value	Sleep Quality Score	Global Score
Frontal	Right Superior Frontal Gyrus (Dorsolateral)	Beta	0.110	0.232
		p	0.256	0.015*
	Right Supplementary Motor Area	Beta	0.121	0.220
		p	0.217	0.024*
	Left Paracentral Lobule	Beta	0.272	0.298
		p	0.004**	0.002**
	Right Paracentral Lobule	Beta	0.238	0.309
		p	0.011*	0.001**
Limbic	Left Hippocampus	Beta	-0.081	-0.200
		p	0.409	0.039*
	Right Hippocampus	Beta	-0.058	-0.202
		p	0.553	0.035*
	Left Amygdala	Beta	-0.144	-0.232
		p	0.126	0.013*

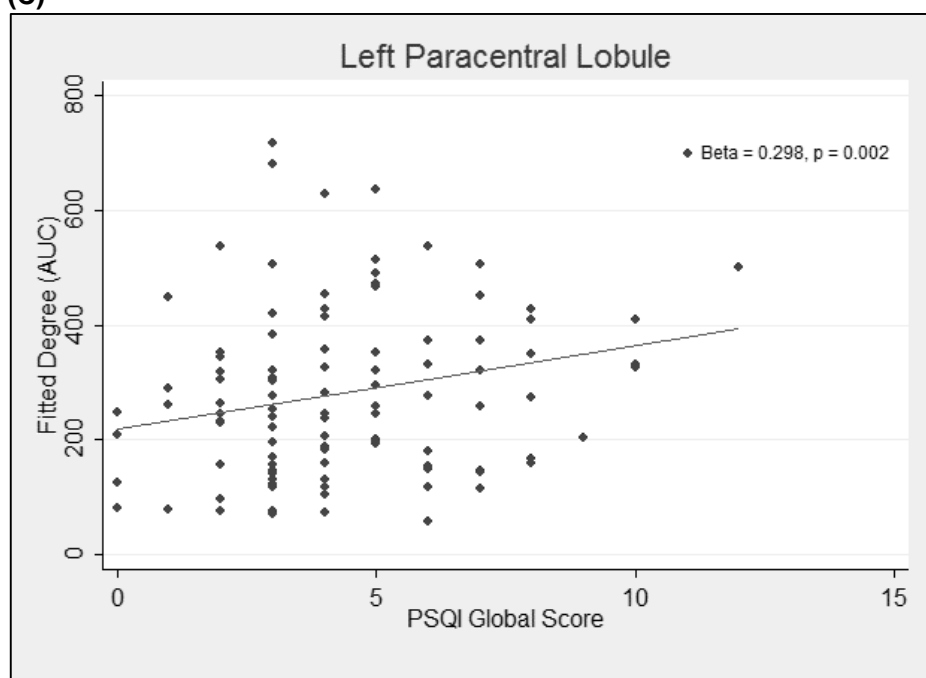
Beta coefficients are adjusted for age and sex.

* p < 0.05, ** p < 0.01

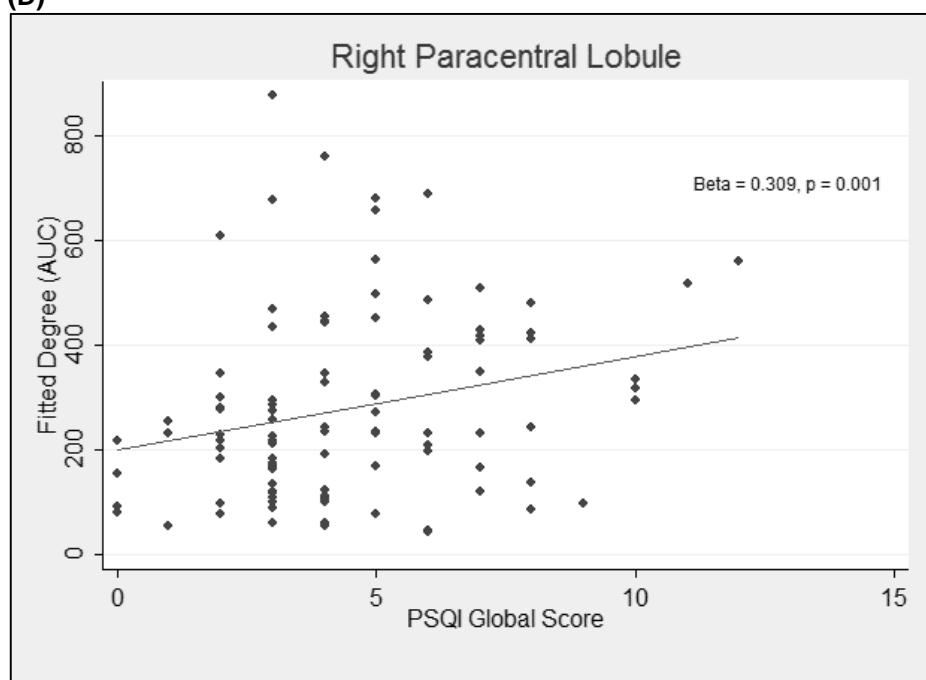
Figure 5. Scatter Plots Showing Association Patterns of Nodal Degree and Pittsburgh Sleep Quality Index Global Score



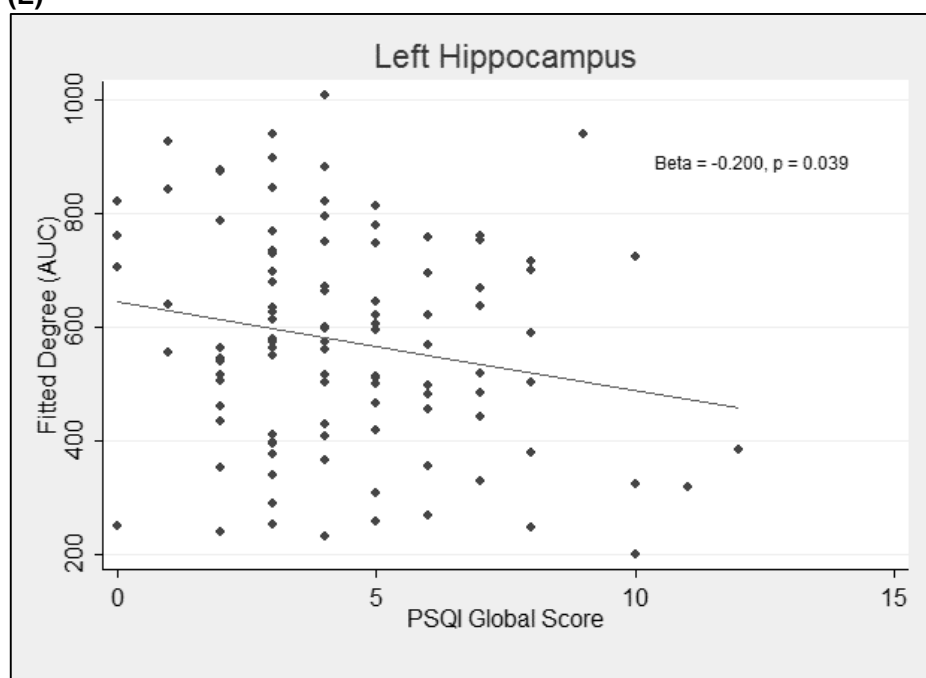
(C)



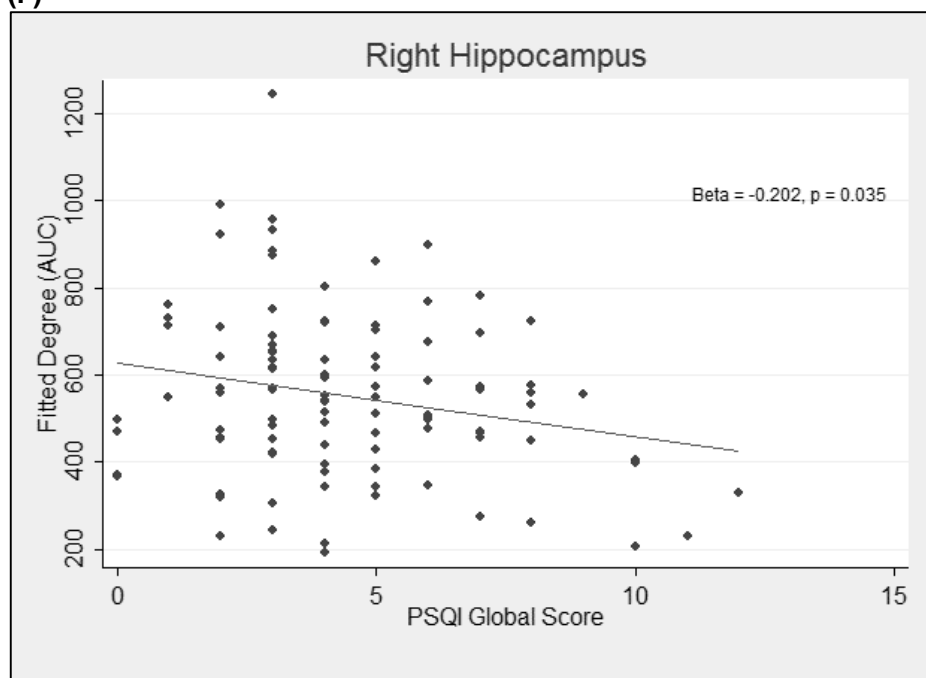
(D)



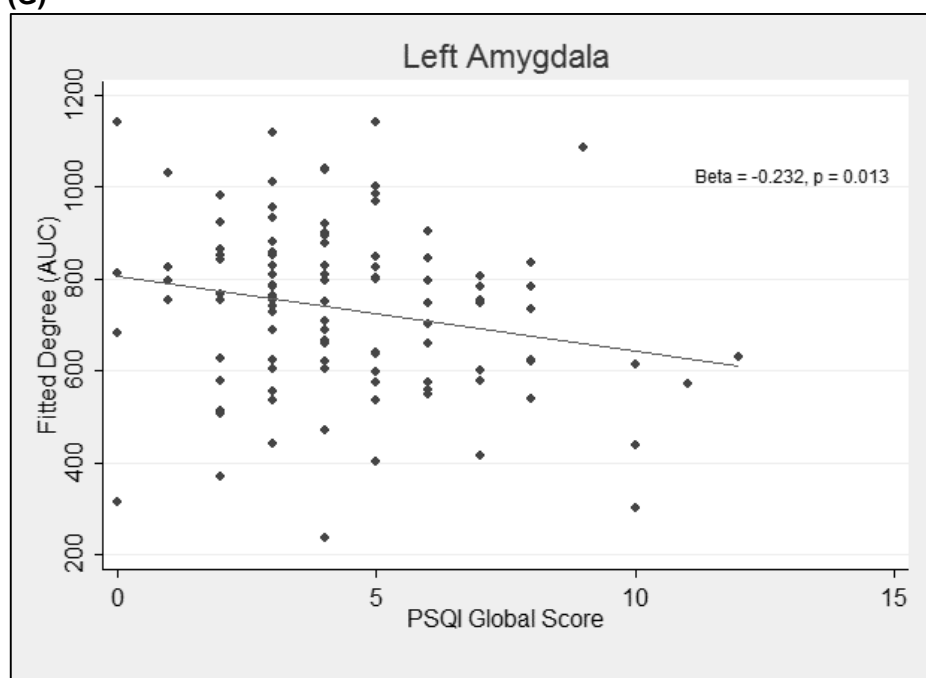
(E)



(F)



(G)



Degree is adjusted for age and sex.

AUC, area under the curve; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

5. PSQI 점수와 성별의 상호작용

전역 파라미터 및 꼭짓점 파라미터에서 통계적으로 유의미했던 상관 관계에 대하여 PSQI 점수와 성별의 상호작용 항이 유의미한지 분석하였다. 그 결과 어떠한 상관 관계에서도 PSQI 점수와 성별의 상호작용이 유의미하지 않았다.

6. 민감도 분석

전역 파라미터 분석 결과에 대하여 HDRS 에서 수면 평가 문항을 제외한 총점, HARS 에서 수면 평가 문항을 제외한 총점, 우세손, framewise displacement 를 공변량으로 포함한 민감도 분석 결과는 표 9 와 같다. 전역 파라미터 분석에서는 모든 추가적 공변량에 대하여 PSQI 수면의 질 점수와 평균 차수의 관계가 유의하게 나타났다. 또한 PSQI 수면의 질 점수에서 최고점인 3 점을 기록한 참여자가 1 명 있었는데, 이 1 명을 제외하고 분석하였을 때도 PSQI 수면의 질 점수와 평균 차수의 관계가 유의하였다(표준화 회귀계수 = -0.213, $p = 0.032$).

꼭짓점 파라미터에 대한 민감도 분석은 전역 파라미터의 민감도 분석과 동일한 공변량과 함께 평균 차수를 공변량으로 추가하였다. 꼭짓점 파라미터 분석에서는 HDRS 점수와 HARS 점수에 대하여 일부 유의하지 않은 상관관계가 있었지만, 근사 유의수준은 유지되었다. PSQI 수면의 질 점수에서 3 점을 기록한 참여자 1 명을 제외하였을 때에도 PSQI 수면의 질 점수와 양측 중심옆소엽의 차수의 관계가 유의하였다(왼쪽 표준화 회귀계수 = 0.278, $p = 0.007$; 오른쪽 표준화 회귀계수 = 0.277, $p = 0.009$).

Table 9. Results from Sensitivity Analyses (continued on the next page)

Relationship	Additional Covariate	Beta	p
PSQI Sleep Quality Score - Mean Degree	Main Model	-0.198	0.014*
	HDRS Score [†]	-0.253	0.031*
	HARS Score [†]	-0.258	0.021*
	Handedness [‡]	-0.201	0.047*
	Head Motion	-0.226	0.023*
PSQI Sleep Quality Score - Degree of Left Paracentral Lobule	Main Model	0.272	0.004*
	HDRS Score [†]	0.273	0.013*
	HARS Score [†]	0.263	0.013*
	Handedness [‡]	0.274	0.004*
	Head Motion	0.249	0.008*
	Mean Degree	0.298	0.002*
PSQI Sleep Quality Score - Degree of Right Paracentral Lobule	Main Model	0.238	0.011*
	HDRS Score [†]	0.143	0.122
	HARS Score [†]	0.198	0.018*
	Handedness [‡]	0.240	0.010*
	Head Motion	0.213	0.020*
	Mean Degree	0.279	0.003*

Table 9. Results from Sensitivity Analyses (continued from the previous page)

PSQI Global Score - Degree of Right Superior Frontal Gyrus (Dorsolateral)	Main Model	0.232	0.015*
	HDRS Score [†]	0.173	0.076
	HARS Score [†]	0.177	0.054
	Handedness [‡]	0.234	0.015*
	Head Motion	0.236	0.014*
	Mean Degree	0.220	0.019*
PSQI Global Score - Degree of Right Supplementary Motor Area	Main Model	0.220	0.024*
	HDRS Score [†]	0.327	0.002*
	HARS Score [†]	0.295	0.004*
	Handedness [‡]	0.219	0.025*
	Head Motion	0.218	0.026*
	Mean Degree	0.215	0.028*
PSQI Global Score - Degree of Left Paracentral Lobule	Main Model	0.298	0.002*
	HDRS Score [†]	0.291	0.005*
	HARS Score [†]	0.283	0.004*
	Handedness [‡]	0.301	0.001*
	Head Motion	0.288	0.002*

Table 9. Results from Sensitivity Analyses (continued from the previous page)

PSQI Global Score - Degree of Left Paracentral Lobule	Mean Degree	0.307	0.001*
PSQI Global Score - Degree of Right Paracentral Lobule	Main Model	0.309	0.001*
	HDRS Score [†]	0.245	0.014*
	HARS Score [†]	0.282	0.004*
	Handedness [‡]	0.313	0.001*
	Head Motion	0.299	0.001*
	Mean Degree	0.326	<0.001*
PSQI Global Score - Degree of Left Hippocampus	Main Model	-0.200	0.039*
	HDRS Score [†]	-0.205	0.056
	HARS Score [†]	-0.198	0.054
	Handedness [‡]	-0.195	0.048*
	Head Motion	-0.206	0.034*
	Mean Degree	-0.205	0.036*
PSQI Global Score - Degree of Right Hippocampus	Main Model	-0.202	0.035*
	HDRS Score [†]	-0.218	0.040*
	HARS Score [†]	-0.187	0.066

Table 9. Results from Sensitivity Analyses (continued from the previous page)

PSQI Global Score - Degree of Right Hippocampus	Handedness [‡]	-0.201	0.038*
	Head Motion	-0.212	0.025*
	Mean Degree	-0.210	0.030*
PSQI Global Score - Degree of Left Amygdala	Main Model	-0.232	0.013*
	HDRS Score [†]	-0.161	0.110
	HARS Score [†]	-0.177	0.068
	Handedness [‡]	-0.233	0.012*
	Head Motion	-0.234	0.013*
	Mean Degree	-0.225	0.016*

HDRS, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; HARS, 14-item Hamilton Anxiety Rating Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

* $p < 0.05$

[†] Items assessing sleep problems were excluded.

[‡] There was one missing data for this variable.

고찰

1. 연구 결과 요약

본 연구는 수면 장애가 없는 정상인에서 휴지기 기능적 자기공명영상을 이용하여 그래프 이론에 따른 뇌 네트워크를 구축하고, 수면의 질에 따른 네트워크 파라미터의 변화를 분석하였다. 그 결과 네트워크 전역 파라미터 분석에서는 PSQI 수면의 질 점수가 높을수록 네트워크 평균 차수가 감소하는 것으로 나타났다. 꼭짓점 파라미터 분석에서는 PSQI 수면의 질 점수가 높을수록 양쪽 중심엽소엽의 차수가 높았다. 또한 PSQI 총점이 높을수록 상전두회 배외측 부분, 보조운동영역, 중심엽소엽 등 전두엽 영역에서는 차수의 증가가 관찰되었고, 해마, 편도체 등의 변연계 영역에서는 차수의 감소가 관찰되었다.

차수는 한 꼭짓점에 연결된 변의 개수로 정의되며, 차수가 높을수록 해당 꼭짓점이 네트워크에서 중요한 역할을 할 가능성이 높아진다(Rubinov and Sporns, 2010). 차수는 네트워크 분석에서 가장 기본이 되는 파라미터로서 기능적 연결성의 정도를 직관적으로 표현한다(Rubinov and Sporns, 2010). 최근 주요우울장애(Zhang, et al., 2011), 강박충동장애(Shin, et al., 2013),

조현병(Liu, et al., 2008) 등의 여러 질환군을 대상으로 한 뇌 기능적 네트워크 연구에서 평균 차수 또는 여러 영역의 꼭짓점 차수가 정상군에 비하여 유의미하게 변화한 것으로 나타나 차수는 네트워크의 특성을 파악할 수 있는 중요한 지표로 여겨지고 있다. 본 연구에서 전두엽 여러 영역에서 차수가 일관되게 증가하고, 변연계 여러 영역에서 차수가 일관되게 감소한 것은 네트워크의 연결성에 근본적인 변화가 있음을 시사하는 것이다.

2. 네트워크 파라미터 분석에 대한 고찰

전역 파라미터 분석 결과 **PSQI** 수면의 질 점수가 낮을수록 네트워크의 평균적 연결성이 감소하는 것으로 나타났으나, **PSQI** 총점에 대해서는 유의미한 상관 관계가 나타나지 않았다. 이는 수면의 질이 상대적으로 낮게 평가되었다 하더라도 수면 장애가 없는 정상군이기 때문에, 수면의 질 변이의 차이가 크지 않았기 때문일 수 있다. 또한 특정 영역의 기능적 연결성 감소가 다른 영역의 기능적 연결성 증가로 보충되는 메커니즘에 의해 전체적인 연결성의 변화는 적게 나타난 결과일 수 있다.

각 꼭짓점별 파라미터 분석 결과의 전반적 특징은 변연계 구조물의 차수 감소와 피질 영역의 차수 증가로 요약될 수 있다. 수면의 질이 낮은 참여자에서 편도체의 차수가 감소한 것은 불면증 환자의 편도체와 여러 영역 간 기능적 연결성의 강도가 감소했다는 기존 연구 결과와 유사한 것이다. Huang 등의 연구에서는 불면증 환자에서 편도체와 섬엽, 선조체(striatum), 시상(thalamus) 사이의 기능적 연결성의 강도가 감소함이 보고되었다(Huang 2012). Motomura 등의 연구에서는 정상인에서 수면이 부족할수록 편도체와 전측대상피질 사이의 기능적 연결성이 감소하였다(Motomura, et al., 2013).

편도체와 해마는 안와전전두엽피질, 내측전전두엽피질, 대상피질(cingulate cortex), 섬엽, 선조체, 시상, 시상하부(hypothalamus) 등의 영역과 함께 정서 처리를 담당하는 회로를 구성한다(Phillips, et al., 2003, Price and Drevets, 2010). 그 중 편도체는 동물 연구와 인간 연구를 통하여 정서 처리 회로에서 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Phillips, et al., 2003, Price and Drevets, 2010). 본 연구에서 나타난 편도체의 연결성 감소는 정서 처리 회로의 기능 이상을 시사하는 것이다.

그러나 편도체의 연결성 감소가 수면의 질 저하의 위험인자인지, 결과인지는 분명하지 않다. 인지적, 심리적 과각성이 스트레스로 인한 불면증의 위험인자라는 연구도 있지만(Fernandez-Mendoza, et al., 2010), 수면 박탈 실험에서 부정적 정서 자극에 편도체와 내측 전전두엽의 기능적 연결성이 감소하였다는 연구도 있다(Yoo, et al., 2007). 추후 편도체와 수면의 질과의 인과 관계에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

변연계에서 기억과 정서 기능과 연관된 또 다른 구조물인 해마에서도 기능적 연결성이 감소하였다. 정상인에서 약간의 수면 부족만으로도 해마의 활성화와 기억력은 떨어진다고(Van Der Werf, et al., 2009). 또한 해마는 깨어있을 때 보다 수면 중에 더 활성화가 올라간다(Ylinen, et al., 1995, Buzsaki, 1998). 동물 연구에서는 단기적인 수면 박탈이 해마의 신경 발생을 감소시키는 것으로

나타났다(Mirescu, et al., 2006). 이 때문에 수면의 질 저하는 해마의 구조와 기능에 부정적인 영향을 미칠 것으로 생각되어 왔다. 정상인을 대상으로 한 자기공명분광영상 연구에서 해마의 신경화학적 변화가 클수록 수면의 질이 저하되는 것으로 보고되었다(Cross, et al., 2013). 또한 불면증 환자에서 해마의 부피에 대한 연구는 아직 논란이 있기는 하지만, 일부 연구에서 해마의 부피가 줄어들었으며(Riemann, et al., 2007, Noh, et al., 2012), 해마의 부피가 작을수록 불면 증상은 심하고 기억 기능이 저하된 것으로 나타났다(Noh, et al., 2012). 추후 정상인에서의 수면의 질에 따른 해마의 구조적, 기능적 변화에 대한 합의를 이끌어내기 위한 후속 연구가 더 필요하다.

피질 영역에서는 모두 전두엽에 포함되는 상전두회 배외측 부분, 보조운동영역, 중심옆소엽에서 수면의 질이 낮을수록 기능적 연결성이 높았다. 이러한 결과는 최근 정상인을 대상으로 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation)과 뇌파검사(electroencephalography)를 이용하여 수면 박탈과 회복 조건에서 뇌 피질의 흥분도를 분석한 결과와 비교될 수 있는데, 수면 박탈 조건에서는 전두엽 피질의 흥분도가 상승하였다가, 회복기에는 전두엽 피질의 흥분도가 다시 감소하였다(Huber, et al., 2013). 또한 불면증 환자에서는 수면 도중 전두엽 피질의 각성 상태가 증가하였다고 보고되었다(Krystal, et al., 2002, Corsi-Cabrera,

et al., 2012). 이와 같은 전두엽 피질의 각성 증가는 수면이 깊지 못하다고 느끼는 원인이 될 수 있다(Fernandez-Mendoza, et al., 2011, Vgontzas, et al., 2013).

수면의 질 저하와 상전두회 배외측 부분의 차수 증가와의 관계는 상전두회 배외측 부분의 실행 기능과 정서 조절 기능 두 가지 측면에서 해석될 수 있다. 정상인에서 수면 박탈 후 전전두엽의 기능을 요구하는 인지 기능 검사를 수행하고 기능적 자기공명영상을 촬영한 연구에서, 검사 수행 능력은 떨어지지만 전전두엽의 활성화도는 오히려 증가하였다(Drummond, et al., 2000). 이같은 결과에 대하여 Drummond 등은 전전두엽 기능이 떨어지는 것을 보충하기 위한 항상성 유지 메커니즘으로 해석하였다(Drummond, et al., 2000).

또 다른 기능적 자기공명영상 연구에서는 정상인에서 수면 박탈 후 상전두회 배외측 부분과 상측 결합부(dorsal nexus) 사이의 기능적 연결성이 강화된 것으로 나타났다(Bosch, et al., 2013). 상전두회 배외측 영역은 정상인에서 부정적인 정서를 조절하는데에 관여하는 것으로 알려져 있다(Feder, et al., 2009, Ochsner and Gross, 2005). 수면 부족이 부정적 정서에 대한 취약성을 증가시킨다는 점을 고려하였을 때(Williams, et al., 2013), 상전두회 배외측의 기능적 연결성 증가는 수면 부족과 연관된 부정적 정서 처리에 대한 하향식 조절 기능의 증가로 해석될 수 있다(Bosch, et

al., 2013). 이같은 해석은 정상인을 대상으로 한 양전자단층촬영 연구에서 슬픈 감정을 억제하는 조건에서 상전두회 배외측 영역의 활성이 증가하였다는 결과로서 간접적으로 지지된다(Levesque, et al., 2003). 선행 연구의 결과를 종합하였을 때 상전두회 배외측 영역의 차수 증가는 수면의 질이 저하되었을 때 인지 기능의 저하를 보충하고 부정적인 감정에 대한 처리 기능이 강화되는 방향으로 네트워크가 재구성되었음을 시사한다.

본 연구에서 나타난 수면의 질 저하에 따른 보조운동영역의 기능적 연결성의 증가와 유사한 연구 결과로서, 불면 증상이 있는 정상인에서 보조운동영역과 감각영역 사이의 기능적 연결성의 강도가 증가했다는 보고가 있었고(Killgore, et al., 2013a), Huang 등의 연구에서는 불면증 환자에서 보조운동영역과 강하게 연결된 전운동영역과 편도체 사이의 기능적 연결성이 PSQI 점수와 양의 상관관계를 보였다(Huang, et al., 2012).

스트레스는 수면의 질과 밀접하게 연관되어 있다. 스트레스가 수면의 질을 저하시키기도 하고(Akerstedt, et al., 2012), 수면의 질 저하가 스트레스의 원인이 되기도 한다(Prather, et al., 2013). 보조운동영역은 행동을 준비하고 실행하는 기능에 중요한 영역으로서(Remy, et al., 1994), 위협적인 상황이나 자극을 피하기 위하여 준비하는 과정에서 활성화 된다. 수면 부족이 신체의 내적 위협으로 간주될 수 있다는 점을 고려하였을 때, 보조운동영역의

차수 증가는 수면 부족으로 인한 스트레스에 적응하는 반응을 반영하는 것일 수 있다(Huang, et al., 2012). 정상인을 대상으로 한 수면 박탈 실험에서는 반응 속도와 정신운동성 기능의 저하가 일관되게 보고되었다(Vgontzas, et al., 2004). 그러나 불면증 환자에서는 이러한 기능 손상이 관찰되지 않았다(Riemann, et al., 2010). 이 두 가지 연구 결과는 만성적인 수면 부족에서 정신운동성 기능 저하를 보상하는 메커니즘이 작동하였을 가능성을 시사한다.

중심엽소엽은 불면증 환자에서 회백질의 밀도의 이상이 보고된 바 있다(Altena, et al., 2010). 불면증에서 중심엽소엽의 이상은 느린 뇌파의 전파 경로를 방해하여 수면 유지에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Murphy, et al., 2009). 또한 정상인에서 24 시간 동안 수면이 박탈된 경우 기능적 자기공명영상으로 분석한 regional homogeneity 가 증가한 것으로 보고되었다(Dai, et al., 2012). 중심엽소엽의 기능적 활성화는 활기와 부적 상관관계를 갖는다(Murphy, et al., 2009). 본 연구에서 나타난 중심엽소엽의 기능적 연결성 증가는 수면의 질 저하로 활기가 저하된 영향으로 생각된다.

민감도 분석에서는 우울과 불안 정도, 우세손, 자기공명영상 촬영 중의 머리 움직임, 개인별 네트워크의 평균 차수가 대체로 본 연구 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 우울과 불안 정도가 오른쪽 상전두회 배외측 부분, 양쪽 해마의 차수와

PSQI 총점 사이의 상관 관계에는 영향을 미쳤다. 그러나 군사적
유의수준은 유지되었고 참여자들의 HDRS 와 HARS 점수가 모두
정상 범위이었기 때문에, 이러한 결과가 차수와 PSQI 총점 사이의
상관 관계에 대한 신뢰성을 떨어뜨리는 것은 아닌 것으로 생각된다.

3. 본 연구의 장점 및 의의

본 연구는 불면증 환자 또는 정상인에 대한 수면의 질 연구에서 그래프 이론에 기반한 네트워크 분석 방법을 적용한 최초의 연구이다. 기존 연구들이 특정 영역의 기능적 활성화 및 특정 영역 사이의 기능적 연결성의 강도만을 분석했다면, 본 연구는 각 영역이 다른 모든 영역들과 어떻게 네트워크를 이루고 있는지 그 위상학적 특징을 분석했다는 점에서 의의가 있다. 또한 뇌영상 연구에서는 비교적 많은 수의 (104 명) 참여자를 대상으로 했다는 점도 장점이라 할 수 있다.

본 연구는 수면의 질이 떨어질 경우 전두엽 피질에 속하는 여러 영역의 기능적 연결성은 증가하면서, 동시에 편도체와 해마의 기능적 연결성은 떨어짐을 보고하였다. 이러한 결과는 수면의 질에 따른 뇌 기능적 네트워크의 통합적이고 역동적인 변화 모델에 대한 단서를 제시하는 것이다.

4. 본 연구의 한계점 및 추후 연구 방향

방법론적 측면에서 휴지기 기능적 자기공명영상을 이용한 기능적 연결성 연구에는 한계점이 있다. 첫 번째는 뇌영상 데이터에 포함된 생리적 노이즈의 영향을 완전히 배제하기는 어렵다는 점이다. 본 연구에서는 뇌영상 데이터에 대한 전처리 과정에서 호흡 및 심장 박동에 의한 영향을 배제하기 위하여 **band-pass filter** 를 적용하였지만, 생리적 노이즈가 완전히 제거되지 않아 저주파 대역의 기능적 연결에 대한 민감도가 낮아졌을 가능성을 배제할 수 없다(Lowe, et al., 1998). 두 번째로 본 연구에서 분석한 기능적 연결성은 영역 간 **BOLD** 신호의 상관 관계일 뿐 인과 관계를 반영하지는 않는다.

수면의 질을 정량화하는 방법으로 **PSQI** 설문지를 이용한 참여자의 주관적 보고에 의존했다는 점도 한계점이다.

수면다원검사(polysomnography)나 활동기록장치(actigraphy) 등을 이용한 객관적인 수면의 질 측정이 주관적인 수면의 질과 종종 일치하지 않는 경우도 있다(Vitiello, et al., 2004). 그러나 본 연구의 참여자들은 불면증으로 진단되지 않은 정상군이기 때문에, 수면의 질에 대한 객관적인 평가보다, 주관적인 평가가 삶의 질에 더 중요한 의미를 갖는다(Prause, et al., 2003).

본 연구는 단면적 연구였기 때문에 수면의 질과 뇌 기능적 네트워크 사이의 인과 관계를 파악하기 위해서는 종적 추적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 구조적 자기공명영상 또는 확산텐서영상 등의 분석을 통해, 본 연구에서 확인된 기능적 네트워크의 변화가 구조적 네트워크의 변화와는 어떤 관계를 갖는지 분석하는 것도 필요할 것이다. 더 나아가 불면증 환자에 대한 구조적, 기능적 네트워크 연구도 임상적으로 중요한 의미를 가질 것이다.

참 고 문 헌

1. Klink ME, Quan SF, Kaltenborn WT and Lebowitz MD (1992) Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. Arch Intern Med 152:1634-1637.
2. Ohayon M (2001) Prevalence, diagnosis and treatment of chronic insomnia in the general population. In: Proceedings of the satellite symposium new developments in the treatment of insomnia—Do they really have any impact on primary health care setting? Medical Forum International, Zeist.
3. Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H and Morin CM (2012) Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. Sleep Med Rev 16:83-94.
4. Goel N, Rao H, Durmer JS and Dinges DF (2009) Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Semin Neurol 29:320-339.
5. Tempesta D, Couyoumdjian A, Curcio G, Moroni F, Marzano C, De Gennaro L and Ferrara M (2010) Lack of sleep affects the evaluation of emotional stimuli. Brain Res Bull 82:104-108.
6. Williams PG, Cribbet MR, Rau HK, Gunn HE and Czajkowski LA (2013) The effects of poor sleep on cognitive, affective,

and physiological responses to a laboratory stressor. *Ann Behav Med* 46:40-51.

7. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C and Riemann D (2011) Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 135:10-19.

8. Johnson EO, Roth T and Breslau N (2006) The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res* 40:700-708.

9. Akerstedt T, Fredlund P, Gillberg M and Jansson B (2002) A prospective study of fatal occupational accidents -- relationship to sleeping difficulties and occupational factors. *J Sleep Res* 11:69-71.

10. Bonnet MH and Arand DL (2010) Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev* 14:9-15.

11. Edinger JD and Means MK (2005) Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev* 25:539-558.

12. Riemann D, Voderholzer U, Spiegelhalder K, Hornyak M, Buysse DJ, Nissen C, Hennig J, Perlis ML, van Elst LT and Feige B (2007) Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study. *Sleep* 30:955-958.

13. Taki Y, Hashizume H, Thyreau B, Sassa Y, Takeuchi H, Wu K, Kotozaki Y, Nouchi R, Asano M, Asano K, Fukuda H and Kawashima R (2012) Sleep duration during weekdays affects

hippocampal gray matter volume in healthy children. *Neuroimage* 60:471-475.

14. Noh HJ, Joo EY, Kim ST, Yoon SM, Koo DL, Kim D, Lee GH and Hong SB (2012) The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia. *J Clin Neurol* 8:130-138.

15. Winkelman JW, Benson KL, Buxton OM, Lyoo IK, Yoon S, O'Connor S and Renshaw PF (2010) Lack of hippocampal volume differences in primary insomnia and good sleeper controls: an MRI volumetric study at 3 Tesla. *Sleep Med* 11:576-582.

16. Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD, van den Heuvel OA and Van Someren EJ (2010) Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry* 67:182-185.

17. Spiegelhalder K, Regen W, Baglioni C, Kloppel S, Abdulkadir A, Hennig J, Nissen C, Riemann D and Feige B (2013) Insomnia does not appear to be associated with substantial structural brain changes. *Sleep* 36:731-737.

18. Winkelman JW, Plante DT, Schoerning L, Benson K, Buxton OM, O'Connor SP, Jensen JE, Renshaw PF and Gonenc A (2013) Increased Rostral Anterior Cingulate Cortex Volume in Chronic Primary Insomnia. *Sleep* 36:991-998.

19. Stoffers D, Moens S, Benjamins J, van Tol MJ, Penninx BW, Veltman DJ, Van der Wee NJ and Van Someren EJ

(2012) Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints? *Front Neurol* 3:105.

20. Killgore WD, Schwab ZJ, Kipman M, DelDonno SR and Weber M (2012) Voxel-based morphometric gray matter correlates of daytime sleepiness. *Neurosci Lett* 518:10-13.

21. Weber M, Webb CA, Deldonno SR, Kipman M, Schwab ZJ, Weiner MR and Killgore WD (2013) Habitual 'sleep credit' is associated with greater grey matter volume of the medial prefrontal cortex, higher emotional intelligence and better mental health. *J Sleep Res* 22:527-534.

22. Spiegelhalder K, Regen W, Baglioni C, Riemann D and Winkelmann JW (2013) Neuroimaging studies in insomnia. *Curr Psychiatry Rep* 15:405.

23. Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, Voorn TA, Rombouts SA, Kuijter JP and Van Someren EJ (2008) Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep* 31:1271-1276.

24. Drummond SP, Walker M, Almklov E, Campos M, Anderson DE and Straus LD (2013) Neural correlates of working memory performance in primary insomnia. *Sleep* 36:1307-1316.

25. Nofzinger EA, Nissen C, Germain A, Moul D, Hall M, Price JC, Miewald JM and Buysse DJ (2006) Regional cerebral metabolic correlates of WASO during NREM sleep in insomnia. *J Clin Sleep Med* 2:316-322.

26. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM and Kupfer DJ (2004) Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 161:2126-2128.
27. McEwen BS and Wingfield JC (2003) The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 43:2-15.
28. Gujar N, Yoo SS, Hu P and Walker MP (2010) The unrested resting brain: sleep deprivation alters activity within the default-mode network. *J Cogn Neurosci* 22:1637-1648.
29. De Havas JA, Parimal S, Soon CS and Chee MW (2012) Sleep deprivation reduces default mode network connectivity and anti-correlation during rest and task performance. *Neuroimage* 59:1745-1751.
30. Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, Ding Y, Lu J, Wang Y and Li K (2012) Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol* 81:1288-1295.
31. Killgore WD (2013b) Self-reported sleep correlates with prefrontal-amygdala functional connectivity and emotional functioning. *Sleep* 36:1597-1608.
32. Motomura Y, Kitamura S, Oba K, Terasawa Y, Enomoto M, Katayose Y, Hida A, Moriguchi Y, Higuchi S and Mishima K (2013) Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. *PloS one* 8:e56578.

33. Prather AA, Bogdan R and Hariri AR (2013) Impact of sleep quality on amygdala reactivity, negative affect, and perceived stress. *Psychosom Med* 75:350-358.

34. Dai XJ, Gong HH, Wang YX, Zhou FQ, Min YJ, Zhao F, Wang SY, Liu BX and Xiao XZ (2012) Gender differences in brain regional homogeneity of healthy subjects after normal sleep and after sleep deprivation: a resting-state fMRI study. *Sleep Med* 13:720-727.

35. Killgore WD, Schwab ZJ, Kipman M, DelDonno SR and Weber M (2013a) Insomnia-related complaints correlate with functional connectivity between sensory–motor regions. *NeuroReport* 24:233-240.

36. Killgore WD, Schwab ZJ and Weiner MR (2012) Self-reported nocturnal sleep duration is associated with next-day resting state functional connectivity. *Neuroreport* 23:741-745.

37. Drummond SP, Smith MT, Orff HJ, Chengazi V and Perlis ML (2004) Functional imaging of the sleeping brain: review of findings and implications for the study of insomnia. *Sleep Med Rev* 8:227-242.

38. Murck H, Struttman T, Czisch M, Wetter T, Steiger A and Auer DP (2002) Increase in amino acids in the pons after sleep deprivation: a pilot study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychobiology* 45:120-123.

39. Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, Benson KL, O'Connor SP, Wang W and Renshaw PF (2008) Reduced brain GABA

in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Sleep* 31:1499-1506.

40. Plante DT, Jensen JE, Schoerning L and Winkelman JW (2012a) Reduced gamma-aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology* 37:1548-1557.

41. Kakeda S, Korogi Y, Moriya J, Ohnari N, Sato T, Ueno S, Yanagihara N, Harada M and Matsuda T (2011) Influence of work shift on glutamic acid and gamma-aminobutyric acid (GABA): evaluation with proton magnetic resonance spectroscopy at 3T. *Psychiatry Res* 192:55-59.

42. Morgan PT, Pace-Schott EF, Mason GF, Forselius E, Fasula M, Valentine GW and Sanacora G (2012) Cortical GABA levels in primary insomnia. *Sleep* 35:807-814.

43. Plante DT, Jensen JE and Winkelman JW (2012b) The role of GABA in primary insomnia. *Sleep* 35:741-742.

44. Urrila AS, Hakkarainen A, Heikkinen S, Huhdankoski O, Kuusi T, Stenberg D, Hakkinen AM, Porkka-Heiskanen T and Lundbom N (2006) Preliminary findings of proton magnetic resonance spectroscopy in occipital cortex during sleep deprivation. *Psychiatry Res* 147:41-46.

45. Cross NE, Lagopoulos J, Duffy SL, Cockayne NL, Hickie IB, Lewis SJ and Naismith SL (2013) Sleep quality in healthy

older people: Relationship with (1)H magnetic resonance spectroscopy markers of glial and neuronal integrity. *Behav Neurosci* 127:803-810.

46. Harper DG, Plante DT, Jensen JE, Ravichandran C, Buxton OM, Benson KL, O'Connor SP, Renshaw PF and Winkelman JW (2013) Energetic and cell membrane metabolic products in patients with primary insomnia: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4 tesla. *Sleep* 36:493-500.

47. Bassett DS and Bullmore ET (2009) Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol* 22:340-347.

48. Bullmore E and Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 10:186-198.

49. Watts DJ and Strogatz SH (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 393:440-442.

50. van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M and Hulshoff Pol HE (2008) Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage* 43:528-539.

51. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J and Bullmore E (2006) A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci* 26:63-72.

52. He Y, Chen ZJ and Evans AC (2007) Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 17:2407-2419.
53. He Y, Wang J, Wang L, Chen ZJ, Yan C, Yang H, Tang H, Zhu C, Gong Q, Zang Y and Evans AC (2009) Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One* 4:e5226.
54. Kaiser M (2011) A tutorial in connectome analysis: topological and spatial features of brain networks. *Neuroimage* 57:892-907.
55. Van Essen DC and Drury HA (1997) Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J Neurosci* 17:7079-7102.
56. Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, Yu C, Liu H, Liu Z and Jiang T (2008) Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain* 131:945-961.
57. Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M and Greicius MD (2008) Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol* 4:e1000100.
58. Chen ZJ, He Y, Rosa-Neto P, Gong G and Evans AC (2011) Age-related alterations in the modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI. *Neuroimage* 56:235-245.

59. Achard S and Bullmore E (2007) Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol* 3:e17.
60. Rubinov M and Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52:1059-1069.
61. Newman ME (2003) The structure and function of complex networks. *Siam Review* 45:167-256.
62. Humphries MD, Gurney K and Prescott TJ (2006) The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network. *Proc Biol Sci* 273:503-511.
63. Latora V and Marchiori M (2003) Economic small-world behavior in weighted networks. *Eur Phys J B* 32:249-263.
64. Girvan M and Newman ME (2002) Community structure in social and biological networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:7821-7826.
65. Zhang J, Wang J, Wu Q, Kuang W, Huang X, He Y and Gong Q (2011) Disrupted brain connectivity networks in drug-naive, first-episode major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 70:334-342.
66. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR and Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28:193-213.

67. First M, Gibbon M, Spitzer RL and Williams J (1996) User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Research Version. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute
68. Chao-Gan Y and Yu-Feng Z (2010) DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. *Front Syst Neurosci* 4:13.
69. Wu K, Taki Y, Sato K, Hashizume H, Sassa Y, Takeuchi H, Thyreau B, He Y, Evans AC, Li X, Kawashima R and Fukuda H (2013) Topological organization of functional brain networks in healthy children: differences in relation to age, sex, and intelligence. *PLoS One* 8:e55347.
70. Ashburner J and Friston KJ (1999) Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 7:254-266.
71. Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL and Petersen SE (2012) Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 59:2142-2154.
72. Van Dijk KR, Sabuncu MR and Buckner RL (2012) The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage* 59:431-438.
73. Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, Ruparel K, Loughead J, Calkins ME, Eickhoff SB, Hakonarson H, Gur RC, Gur RE and Wolf DH (2013) An improved framework for confound regression

and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage* 64:240-256.

74. Yan CG, Cheung B, Kelly C, Colcombe S, Craddock RC, Di Martino A, Li Q, Zuo XN, Castellanos FX and Milham MP (2013) A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *Neuroimage* 76:183-201.

75. Di Martino A, Yan CG, Li Q, Denio E, Castellanos FX, Alaerts K, Anderson JS, Assaf M, Bookheimer SY, Dapretto M, Deen B, Delmonte S, Dinstein I, Ertl-Wagner B, Fair DA, Gallagher L, Kennedy DP, Keown CL, Keysers C, Lainhart JE, Lord C, Luna B, Menon V, Minshew NJ, Monk CS, Mueller S, Muller RA, Nebel MB, Nigg JT, O'Hearn K, Pelphrey KA, Peltier SJ, Rudie JD, Sunaert S, Thioux M, Tyszka JM, Uddin LQ, Verhoeven JS, Wenderoth N, Wiggins JL, Mostofsky SH and Milham MP (2013) The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*

76. Whitfield-Gabrieli S and Nieto-Castanon A (2012) Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2:125-141.

77. Murphy K, Birn RM, Handwerker DA, Jones TB and Bandettini PA (2009) The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage* 44:893-905.

78. Behzadi Y, Restom K, Liao J and Liu TT (2007) A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage* 37:90-101.
79. Chai XJ, Castanon AN, Ongur D and Whitfield-Gabrieli S (2012) Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage* 59:1420-1428.
80. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA and Meyerand ME (2001) Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1326-1333.
81. Van Dijk KR, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW and Buckner RL (2010) Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol* 103:297-321.
82. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B and Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15:273-289.
83. Kragel JE and Polyn SM (2013) Functional Interactions Between Large-Scale Networks During Memory Search. *Cereb Cortex*
84. Hosseini SM, Hoeft F and Kesler SR (2012) GAT: a graph-theoretical analysis toolbox for analyzing between-group

differences in large-scale structural and functional brain networks.

PLoS One 7:e40709.

85. Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U and Bullmore E (2010) Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci* 30:9477-9487.

86. He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K and Evans A (2009) Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 132:3366-3379.

87. Wang J, Wang L, Zang Y, Yang H, Tang H, Gong Q, Chen Z, Zhu C and He Y (2009) Parcellation-dependent small-world brain functional networks: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 30:1511-1523.

88. Shin DJ, Jung WH, He Y, Wang J, Shim G, Byun MS, Jang JH, Kim SN, Lee TY, Park HY and Kwon JS (2013) The Effects of Pharmacological Treatment on Functional Brain Connectome in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*

89. Xia M, Wang J and He Y (2013) BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PLoS One* 8:e68910.

90. Prause W, Saletu B, Anderer P, Gruber G, Löffler-Stastka H, Klosch G, Mandl M, Gratzhofer E, Saletu-Zyhlarz G and Katschnig H (2003) Quality of life in nonorganic and organic sleep

disorders: II. Correlation with objective and subjective quality of sleep and awakening. *Wien Klin Wochenschr* 115:326-333.

91. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62.

92. Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50-55.

93. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.

94. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL and Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54:504-514.

95. Price JL and Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 35:192-216.

96. Fernandez-Mendoza J, Vela-Bueno A, Vgontzas AN, Ramos-Platon MJ, Olavarrieta-Bernardino S, Bixler EO and De la Cruz-Troca JJ (2010) Cognitive-emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. *Psychosom Med* 72:397-403.

97. Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA and Walker MP (2007) The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol* 17:R877-878.

98. Van Der Werf YD, Altena E, Schoonheim MM, Sanz-Arigita EJ, Vis JC, De Rijke W and Van Someren EJ (2009) Sleep

benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci* 12:122-123.

99. Ylinen A, Bragin A, Nadasdy Z, Jando G, Szabo I, Sik A and Buzsaki G (1995) Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci* 15:30-46.

100. Buzsaki G (1998) Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res* 7 Suppl 1:17-23.

101. Mirescu C, Peters JD, Noiman L and Gould E (2006) Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:19170-19175.

102. Huber R, Maki H, Rosanova M, Casarotto S, Canali P, Casali AG, Tononi G and Massimini M (2013) Human cortical excitability increases with time awake. *Cereb Cortex* 23:332-338.

103. Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK and Marsh GR (2002) NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep* 25:630-640.

104. Corsi-Cabrera M, Figueredo-Rodriguez P, del Rio-Portilla Y, Sanchez-Romero J, Galan L and Bosch-Bayard J (2012) Enhanced frontoparietal synchronized activation during the wake-sleep transition in patients with primary insomnia. *Sleep* 35:501-511.

105. Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Bixler EO, Karataraki M, Liao D, Vela-Bueno A, Jose Ramos-Platon M, Sauder KA, Basta M and Vgontzas AN (2011) Sleep misperception and

chronic insomnia in the general population: role of objective sleep duration and psychological profiles. *Psychosom Med* 73:88-97.

106. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D and Bixler EO (2013) Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev* 17:241-254.

107. Drummond SP, Brown GG, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC and Buxton RB (2000) Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature* 403:655-657.

108. Bosch OG, Rihm JS, Scheidegger M, Landolt HP, Stampfli P, Brakowski J, Esposito F, Rasch B and Seifritz E (2013) Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:19597-19602.

109. Feder A, Nestler EJ and Charney DS (2009) Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 10:446-457.

110. Ochsner KN and Gross JJ (2005) The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9:242-249.

111. Levesque J, Eugene F, Joanette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P and Beauregard M (2003) Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 53:502-510.

112. Akerstedt T, Orsini N, Petersen H, Axelsson J, Lekander M and Kecklund G (2012) Predicting sleep quality from stress and prior sleep--a study of day-to-day covariation across six weeks. *Sleep Med* 13:674-679.
113. Remy P, Zilbovicius M, Leroy-Willig A, Syrota A and Samson Y (1994) Movement- and task-related activations of motor cortical areas: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 36:19-26.
114. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A and Chrousos GP (2004) Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2119-2126.
115. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M and Nissen C (2010) The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 14:19-31.
116. Murphy M, Riedner BA, Huber R, Massimini M, Ferrarelli F and Tononi G (2009) Source modeling sleep slow waves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1608-1613.
117. Lowe MJ, Mock BJ and Sorenson JA (1998) Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* 7:119-132.
118. Vitiello MV, Larsen LH and Moe KE (2004) Age-related sleep change: Gender and estrogen effects on the subjective-objective

sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychosom Res* 56:503-510.

Abstract

Relationship between Sleep Quality and Brain Functional Network in Young Adults

Hyeonseok Jeong

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Introduction: Sleep disturbance is a commonly observed phenomenon in general population, which is associated with decline in cognitive and emotional functioning. However, little is known about brain changes associated with poor sleep quality. Moreover, related neuroimaging studies have mostly been performed in patients with sleep disorders or in healthy adults who were deprived of sleep in experimental settings. The current study examined a relationship between sleep quality and the topological properties of brain functional network in healthy adults.

Methods: One hundred and four subjects without sleep disorders underwent resting-state functional magnetic resonance imaging. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to assess sleep quality. Based on the graph theory, we constructed brain functional

networks composed of the brain regions that are known to be closely related to sleep, including the frontal lobe, temporal lobe, limbic system, and insula. The topographic parameters of the created networks were calculated, and the correlations between these topographic parameters and PSQI scores were evaluated.

Results: A negative correlation was found between the mean degree and PSQI sleep quality scores (Beta = -0.198, $p = 0.014$). A positive correlation was found between the node degree of bilateral paracentral lobule and PSQI sleep quality scores (left Beta = 0.272, $p = 0.004$; right Beta = 0.238, $p = 0.011$). Significant positive correlations were found between the PSQI total scores and the node degrees in the regions in the frontal lobe including the right dorsolateral part of the superior frontal gyrus (Beta = 0.232, $p = 0.015$), right supplementary motor area (Beta = 0.220, $p = 0.024$), and bilateral paracentral lobule (left Beta = 0.298, $p = 0.002$; right Beta = 0.309, $p = 0.001$). Moreover, the PSQI total score was negatively correlated with the node degree of the limbic system, including bilateral hippocampus (left Beta = -0.200, $p = 0.039$; right Beta = -0.202, $p = 0.035$) and left amygdala (Beta = -0.232, $p = 0.013$).

Conclusion: Overall functional network connectivity of the brain was weak when sleep quality was compromised. While poor sleep quality led to strengthened connections of the regions in the frontal lobe

including the dorsolateral part of the superior frontal gyrus, supplementary motor area, and paracentral lobule, functional network connectivity was weakened in the limbic system including amygdala and hippocampus. The current study suggests that compromised sleep quality is associated with greater connectivity in the frontal lobe and lower connectivity in the limbic regions.